

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAÍS FARIA MASULK CARDOZO

**CARACTERIZAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM COMPLEXO
DA ESCLEROSE TUBEROSA**

CURITIBA
2017

LAÍS FARIA MASULK CARDOZO

**CARACTERIZAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM COMPLEXO
DA ESCLEROSE TUBEROSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Neurologia Pediátrica, área específica: Psicologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Antonio Antoniuk
Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Paula Almeida de
Pereira

CURITIBA
2017



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*



Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Laís Faria Masulk Cardozo

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

“CARACTERIZAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, Área de Concentração em *Neurologia Pediátrica* Área Específica *Psicologia*

Curitiba, 24 de novembro de 2017

Professor Doutor Sérgio Antonio Antoniuk
Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Presidente da Banca Examinadora

Professora Doutora Ana Paula Almeida de Pereira
Professora Adjunta do Departamento de Psicologia da Universidade Federal do Paraná-UFPR; Co-Orientadora.

Professora Doutora Claudia Berlim de Mello
Professora Adjunta do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo-Unifesp; Primeira Examinadora.

Professor Doutor Rui Fernando Pilotto
Professor Associado do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná-UFPR; Segundo Examinador.

Professor Doutor Nelson Augusto Rosário Filho
Coordenador do Programa de Pós-Graduação, Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente
Em Exercício

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida e benção de poder chegar até aqui.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Sérgio Antoniuk e Profa. Dra. Ana Paula de Pereira, por todo o apoio, atenção, orientações, ensinamentos e parceria ao longo da pesquisa.

À minha mãe, Mara, pelo amor, incentivo, apoio incondicional e por ter me proporcionado todo o estudo necessário para eu que chegasse até aqui.

Ao meu querido esposo, Liézer, pela dedicação sem limites a enfrentar junto comigo essa caminhada. Por toda a paciência e compreensão.

Às minhas irmãs, Julia e Paula, por serem tão presentes em minha vida, com todo o amor me apoiarem e me permitirem ter as melhores companheiras sempre.

Aos meus sogros Clecir e Antônio, cunhada Lyara e sobrinho João Vitor, por todo carinho, atenção e alegria.

A toda a equipe do CENEP-CHC/UFPR, que com tanto carinho me acolheu e contribuiu para essa pesquisa. Em especial às secretárias Melânia, Francisca, Rosilene e Izabel, às enfermeiras Lina e Eliane, à assistente social Sandra e ao Dr Isac Bruck.

À Mariana Richartz e Nayana Miranda pelo companheirismo, trabalho em conjunto e apoio a todo o momento.

À Dra Luciana Haddad e Luiz Gustavo Dufner-Almeida pela parceria e estudo genético dos participantes.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade de aprendizado, em especial à Dra Mônica Lima Cat pelos ensinamentos.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Aos participantes e familiares, que tanto contribuíram para que esse trabalho fosse possível.

RESUMO

O Complexo da Esclerose Tuberosa (CET) é uma doença genética rara (Omim: 191100), condicionada por um gene autossômico dominante e que se caracteriza pelo crescimento anormal das células de origem mesodérmica e ectodérmica, resultando na formação de tumores benignos em múltiplos órgãos. Lesões no cérebro são características principais da doença e estão relacionadas à presença de crises epiléticas, dificuldades cognitivas, de aprendizado e alterações comportamentais. Nesse contexto, foi realizado estudo transversal com coleta prospectiva de dados de pessoas com CET, com os objetivos de avaliar o perfil neuropsicológico, descrever características clínicas e neuropsiquiátricas e identificar relações entre as variáveis. Foram avaliadas 62 pessoas com diagnóstico de CET, 36 (58,1%) do sexo masculino, com idades entre 3 e 38 anos providas do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR) e de outros centros de saúde e educação. A pesquisa foi realizada no Centro de Neuropediatria do CHC/UFPR e envolveu a organização de protocolos de avaliação padrão compostos por entrevistas de anamnese, questionários e instrumentos adequados a cada faixa etária para a avaliação cognitiva. Foi aplicada a Escala Vineland de Comportamento Adaptativo nos casos em que se observaram dificuldades em relação à compreensão dos instrumentos que compunham a avaliação padrão. As lesões neurológicas mais frequentes foram os nódulos subependimários (100%) e os túberes corticais (77,0%). Trinta e nove (61,3%) participantes responderam à avaliação padrão. Trinta e um (50,0%) participantes apresentaram desempenho intelectual global compatível com deficiência intelectual, oito (12,9%) obtiveram classificação limítrofe nas Escalas Wechsler de Inteligência para crianças e adultos, vinte (32,2%) apresentaram classificação na média e três (4,8%) acima da média. Foram observadas dificuldades em memória, atenção e funções executivas, que contribuem para dificuldades em habilidades de vida diária e socialização. Obteve-se um padrão de melhor habilidade em relação à organização perceptual e à velocidade de processamento da informação. As variáveis que tiveram efeito em relação às áreas de compreensão verbal, memória operacional e QI total foram a presença de crises epiléticas, idade do diagnóstico e a atenção geral. Em relação à velocidade de processamento da informação, observou-se o efeito da presença de crises epiléticas e da atenção geral, mas não da idade do diagnóstico. No tocante à organização perceptual, observou-se efeito significativo da percepção visual. Os resultados apontam para a importância do diagnóstico precoce, principalmente voltado à prevenção em relação às crises epiléticas ou ao seu rápido controle. Confirma a distribuição bimodal da inteligência e a relevância de se estudar o aspecto atencional nessa população. Além disso, aponta para a importância do uso estímulos visuais e de estratégias que contribuam para a atenção concentrada e o planejamento em ambientes acadêmicos, profissionais e pessoais, favorecendo um melhor desempenho escolar e social.

Palavras-chave: Síndromes Neurocutâneas. Avaliação neuropsicológica. Funções cognitivas.

ABSTRACT

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a rare genetic disorder (*Omim*: 191100), caused by an autosomal dominant gene and characterized by the abnormal growth of cells of mesodermal and ectodermal origin, resulting in the formation of benign tumors in multiple organs. Brain lesions are major features of the disease and are related to the presence of seizures, cognitive difficulties, learning disabilities, and behavioral changes. In this context, a cross-sectional study was conducted with prospective data collection of patients with TSC, with the objective of evaluating the neuropsychological profile, describing clinical and neuropsychiatric characteristics and identifying relationships between variables. Sixty-two people with a TSC diagnosis were evaluated, 36 (58.1%) males, aged between 3 and 38 years old from “*Complexo Hospital de Clínicas*” of Federal University of Paraná (*CHC/UFPR*) and from other health and education centers in the states of Paraná and Santa Catarina. The research was carried out at the Neuropediatrics Center of the *CHC/UFPR* and involved the organization of standard assessment protocols composed by interviews, questionnaires and appropriate instruments for each age group for cognitive evaluation. The Vineland Adaptive Behavior Scale was applied in cases where there were difficulties in understanding the instruments that were part of the standard assessment. The most frequent neurological lesions in this group were subependymal nodules (100%) and cortical tubers (77.0%). Thirty-nine (61.3%) participants met the standard assessment. Thirty-one (50.0%) participants presented some degree of intellectual disability, eight (12.9%) participants had border classification on the Wechsler Intelligence Scales for children and adults, twenty participants (32.2%) presented average score and three (4.8%) above average. Difficulties in memory, attention and executive functions were observed that contribute to difficulties in daily life skills and socialization. A better skill pattern was obtained related to perceptual organization and information processing speed. The variables that have the most effect in relation to the areas of verbal comprehension, working memory and total IQ are the presence of seizures, age diagnosis and attention. Regarding the processing speed, it was observed the effect of the presence of seizures and attention, but not the age of diagnosis. And in relation to perceptual organization, a significant effect of visual perception was observed. The results indicate the importance of early diagnosis, mainly focused on prevention in relation to seizures or their rapid control. As well, it confirms the bimodal distribution of intelligence and the importance of studying the attentional aspect in this population, as pointed out in the other studies. In addition, it points to the importance of using visual stimuli and strategies that contribute to concentrated attention and planning in academic, professional and personal environments, contributing to better school and social performance.

Keywords: Neurocutaneous syndromes. Neuropsychological assessment. Cognitive functions.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ACHADOS DE IMAGEM DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015- 2017.....	56
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA TOTAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017.....	64
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017.....	65
GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017.....	65
GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE MEMÓRIA OPERACIONAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017.....	66

GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017.....	66
GRÁFICO 7 – PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA ORGANIZADOS CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DOS QUESTIONÁRIOS <i>CHILD BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES</i> PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES E <i>ADULT SELF REPORT</i> , 2015-2017.....	68
GRÁFICO 8 – ADOLESCENTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA ORGANIZADOS CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO <i>YOUTH SELF-REPORT</i> , 2015-2017.....	69

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA.....	16
FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES AO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS, 2015-2017.....	43
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA DE SERVIÇOS EXTERNOS AO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS, 2015-2017.....	44
FIGURA 3 – COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA FINAL DA PESQUISA POR PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PROVINDAS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS E DE OUTROS SERVIÇOS DE SAÚDE E EDUCAÇÃO, 2015-2017.....	45
QUADRO 2 - RESULTADOS DOS CÁLCULOS DO PODER DE TESTE ORGANIZADOS DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS DEPENDENTES UTILIZADAS NAS ANÁLISES DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA.....	52
FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA DE ACORDO COM O DESEMPENHO COGNITIVO GLOBAL, 2015- 2017.....	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE LESÕES CARACTERÍSTICAS DO COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA NOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA, 2015- 2017.....	57
TABELA 2 – ACOMPANHAMENTOS REALIZADOS PELAS PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, 2015- 2017.....	58
TABELA 3 – ESCOLARIDADE DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017.....	59
TABELA 4 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PADRÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015- 2017.....	60
TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DE INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017.....	61
TABELA 6 – RESULTADOS DOS SUBTESTES DAS ESCALAS WECHSLER, DA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017.....	62
TABELA 7 – CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DOS SUBTESTES DAS ESCALAS WECHSLER, DA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017.....	63
TABELA 8 – RESULTADOS DA ESCALA VINELAND, APLICADA AOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE NÃO RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017.....	67
TABELA 9 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA TOTAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA	

ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017.....	71
TABELA 10 - EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017.....	72
TABELA 11 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE MEMÓRIA OPERACIONAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017.....	73
TABELA 12 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017.....	74
TABELA 13 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017.....	75

LISTA DE SIGLAS

ASR - Adult Self-Report

BPA - Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção

CARS - Childhood Autism Rating Scale

CBCL1 - Child Behavior Checklist for Ages – 1 1/2-5 anos

CBCL2 - Child Behavior Checklist – 6-18 anos

CENEP-CHC/UFPR - Centro de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

CET - Complexo da Esclerose Tuberosa

DI - Deficiência Intelectual

LAM - Linfangioleiomiomatose

NMI - no mutation identified

QI - Quociente de Inteligência

RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

SEGA - Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA - Transtorno do Espectro Autista

TSC 1 - gene 1 da Esclerose Tuberosa

TSC 2 - gene 2 da Esclerose Tuberosa

WISC IV - Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças – Quarta Edição

WAIS III - Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Terceira Edição

YSR - Youth Self-Report

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.2 OBJETIVOS	18
1.2.1 Objetivo geral	18
1.2.2 Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA.....	19
2.2 NEUROPSICOLOGIA	29
2.2.1 Funções cognitivas.....	30
2.2.2 Conceitos psicométricos.....	35
2.2.3 Protocolo de avaliação	37
3 MATERIAL E MÉTODO.....	41
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	41
3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO	41
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	41
3.4 POPULAÇÃO FONTE	41
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	42
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO	42
3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM	45
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	46
3.9.1 Variáveis demográficas	46
3.9.2 Variáveis clínicas.....	46
3.9.3 Variáveis neuropsicológicas	46
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO	49
3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS	51
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51

3.13 ÉTICA EM PESQUISA	53
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	53
3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, INSTITUIÇÕES E PROFISSIONAIS PARTICIPANTES.....	53
4 RESULTADOS.....	55
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	55
4.1.1 Perfil neuropsicológico.....	58
4.4 ESTUDO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS.....	69
5. DISCUSSÃO.....	76
6. CONCLUSÃO	89
REFERÊNCIAS.....	91
APÊNDICE I - CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO (PACIENTES DO CHC/UFPR).....	100
APÊNDICE II - ENTREVISTA DE ANAMNESE NEUROPSICOLÓGICA.....	101
APÊNDICE III - CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO (SERVIÇOS EXTERNOS).....	107
APÊNDICE IV - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	109
APÊNDICE V - TERMO DE ASSENTIMENTO.....	112
ANEXO I - ENTREVISTA DE ANAMNESE MÉDICA.....	115
ANEXO II - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	121

1 INTRODUÇÃO

O Complexo da Esclerose Tuberosa (CET) foi reconhecido pela primeira vez como uma doença específica, no século XIX (MORGAN; WOLFORT, 1979). Caracteriza-se como uma doença congênita incomum causada pelo crescimento anormal das células de origem mesodérmica e ectodérmica e já foi denominada doença de Pringle, doença de Bourneville, adenoma sebáceo e epilóia (MORGAN; WOLFORT, 1979). O crescimento anormal das células resulta em tumores benignos, denominados hamartomas, em múltiplos órgãos (O'CALLAGHAN *et al.*, 1998; ORLOVA; CRINO, 2010; DE WAELE; LAGAE; MEKAHLI, 2014), sendo mais frequentemente encontrados na face (angiofibromas faciais), pele (máculas hipomelanóticas, placas de Shagreen), cérebro [nódulos subependimários, túberes corticais e Astrocitomas Subependimários de Células Gigantes (SEGA)], coração (rabdomiomas cardíacos), rins (angiomíolipomas) e olhos (hamartomas de retina e acromia de retina) (MORGAN; WOLFORT, 1979; HUNT; SHEPHERD, 1993; GOMEZ, 1999; QIN *et al.*, 2010). Características comuns à doença incluem diagnóstico de epilepsia e a presença de dificuldades de aprendizagem e de problemas de comportamento (O'CALLAGHAN *et al.*, 1998).

O CET caracteriza-se por herança genética autossômica dominante (SAMPSON *et al.*, 1989; HUNT; SHEPHERD, 1993) de sintomatologia bastante variável (ROACH *et al.*, 1999). Sua fisiopatologia está relacionada a alterações nos genes *TSC1* e *TSC2*, os quais localizam-se nos cromossomos 9q34 e 16p13.3, respectivamente, encontradas em 70% a 90% dos pacientes (WIENECKE; KONIG; DECLUE, 1995; HUNT, 1998; MONTEIRO *et al.*, 2014; LECLEZIO *et al.*, 2015). O gene *TSC1* é responsável pela codificação da proteína hamartina e o gene *TSC2* pela tuberina (SANCAK *et al.*, 2005; RAZNAHAN *et al.*, 2007; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b). Essas proteínas atuam na inibição da proliferação e migração celular e, assim, sua alteração leva a formações tumorais (RODRIGUES; GOMES; COSTA, 2012). Em 60% a 70% dos casos o CET ocorre devido a uma mutação espontânea e nos outros 30% devido a uma condição de transmissão hereditária (SAMPSON *et al.*, 1989; DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007).

Em 2012, os critérios diagnósticos para o CET foram revisados por um Consenso de diversos especialistas (NORTHUP; KRUEGER, 2013), com

possibilidade de diagnóstico genético ou clínico. Em relação ao primeiro, uma mutação patogênica em *TSC1* ou *TSC2* é suficiente para o diagnóstico definitivo. Em relação ao segundo, são descritos onze critérios maiores e seis menores. O diagnóstico provável é feito na presença de um critério maior ou de dois menores. O definitivo, por sua vez, é feito se há dois critérios maiores ou um maior com dois menores. Ressalta-se que, dentre os critérios maiores, três envolvem o sistema nervoso central: displasias corticais (incluindo túberes corticais e linhas de migração radial na substância branca), nódulos subependimários e astrocitoma subependimário de células gigantes (*SEGA*) (NORTHUP; KRUEGER, 2013). (Quadro 1).

QUADRO 1 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA

GENÉTICO	Genes <i>TSC1</i> e <i>TSC2</i>
CLÍNICO	<p>Critério maiores: máculas hipomelanóticas (≥ 3, com ao menos 5mm de diâmetro), angiofibromas (≥ 3) ou placa cefálica fibrosa, fibroma ungueal (≥ 2), placas de Shagreen (<i>Shagreen patch</i>), hamartomas de retina, displasias corticais (túberes corticais ou linhas de migração radial na substância branca), nódulos subependimários, <i>SEGA</i>, rabdomioma cardíaco, LAM e angiomiolipomas (≥ 2).</p> <p>Crítérios menores: lesões de pele “em confete”, cavidades no esmalte dentário (> 3), fibromas intraorais (≥ 2), acromia de retina, cistos renais e hamartomas não renais.</p>

FONTE: Adaptada de Northup; Krueger (2013)

NOTA: *SEGA* = Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes; LAM = Linfangioleiomiomatose.

Após o diagnóstico ter sido realizado, o acompanhamento da pessoa com CET deve ser cuidadoso e deve considerar diferentes aspectos. Dentre as características em destaque está a grande variabilidade de fenótipos cognitivos e comportamentais (PRATHER; DE VRIES, 2004). São comuns transtornos do neurodesenvolvimento, como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Transtorno do Espectro Autista (TEA) (BOLTON *et al.*, 2002; PRATHER; DE VRIES 2004) e observa-se com alta frequência sinais de ansiedade (DE VRIES *et al.*, 2005; BORONAT *et al.*, 2013), estresse (BORONAT *et al.*, 2013) e depressão (DE VRIES *et al.*, 2005). Além disso, estão presentes alterações em funções neuropsicológicas específicas, como funções executivas (TIERNEY *et al.*, 2011), memória (RIDLER *et al.*, 2006; EHNINGER *et al.*, 2008) e atenção (DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009). As causas consideradas como principais para as alterações neurológicas, comportamentais e neuropsicológicas são as alterações

estruturais do sistema nervoso (ORLOVA; CRINO, 2010) e as alterações funcionais de conectividade (TSAI; SAHIN, 2011).

Diante das variadas manifestações observadas no CET, foram definidas no painel de Consenso Internacional, em 2003 (DE VRIES *et al.*, 2005) e revistas na Conferência Internacional, em 2012 (KRUEGER; NORTHRUP, 2013), as diretrizes para a avaliação de problemas cognitivos e comportamentais em indivíduos com CET, estabelecendo que todos os pacientes devem receber uma ampla avaliação ao diagnóstico, a fim de determinar uma linha de base para futuras avaliações e para identificar áreas que requerem intervenção imediata ou precoce (KRUEGER; NORTHRUP, 2013). Após essa avaliação inicial detalhada é imprescindível a monitorização contínua das características neuropsicológicas, comportamentais e emocionais e do seu impacto nas atividades de vida diária, no mínimo uma vez por ano (KRUEGER; NORTHRUP, 2013).

Neste contexto, a avaliação neuropsicológica destaca-se como importante instrumento de análise do desempenho das funções cognitivas e aspectos comportamentais e emocionais, caracterizando-se por um processo realizado com o objetivo de estudar as relações entre a atividade cerebral, cognição e o comportamento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). O diagnóstico, avaliação e tratamento neuropsicológicos baseiam-se na obtenção de informações precisas sobre o nível de desempenho cognitivo da pessoa (ALLEN, 2004). Para uma avaliação satisfatória é necessário compreender que as alterações cognitivas, comportamentais e emocionais variam de acordo com a natureza, extensão e localização da lesão cerebral, bem como são influenciadas pela idade, sexo, condições físicas e contexto psicossocial de desenvolvimento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

No entanto, pesquisa realizada no Reino Unido após o Consenso Internacional, apontou que somente 18% das famílias relataram ter recebido os atendimentos e tratamentos determinados (LECLEZIO *et al.*, 2015). É necessário, portanto, o desenvolvimento e ampliação de protocolos de atendimento adequados às demandas desta população, principalmente no Brasil, onde poucos têm acesso a esta modalidade de atendimento e acompanhamento. A importância de primeiramente compreender as características desse grupo, ampliando-se as áreas de conhecimento acerca dele e, conseqüentemente, permitindo o cuidado com sua qualidade de vida, ressalta a relevância da presente pesquisa, que visa realizar a avaliação do perfil neuropsicológico de pessoas com diagnóstico de CET a partir da administração de

instrumentos padronizados para compreensão de diferentes funções cognitivas. Busca-se assim, ampliar essa compreensão, para que posteriormente seja possível o delineamento de um melhor tratamento às dificuldades apresentadas por essas pessoas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Caracterizar o perfil neuropsicológico (desempenho cognitivo global, atenção, memória, funções executivas, percepção visual, compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento da informação e comportamento adaptativo) de pessoas com diagnóstico de Complexo da Esclerose Tuberosa (CET).

1.2.2 Objetivos específicos

1. Descrever características clínicas (histórico familiar, características do diagnóstico, manifestações da doença, histórico de crises epiléticas e histórico de tratamento) de pessoas diagnosticadas com CET.
2. Descrever áreas do desenvolvimento cognitivo (desempenho cognitivo global, organização perceptual, compreensão verbal, memória operacional e velocidade de processamento da informação) de pessoas com os diagnósticos simultâneos de CET e Síndrome de West, em comparação às pessoas somente com o diagnóstico de CET.
3. Apresentar características neuropsiquiátricas (sinais e sintomas de ansiedade, depressão, queixas somáticas, isolamento, problemas sociais e agressividade) de pessoas diagnosticadas com CET.
4. Identificar o quanto as variáveis estudadas explicam o desempenho cognitivo de pessoas com diagnóstico de CET.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA

O CET é uma doença genética rara, cuja prevalência é indicada entre 1 em 6000-10000 pessoas (WEBB; OSBORNE, 1992; KASSIRI *et al.*, 2011; JESTE *et al.*, 2013; RANDELL *et al.*, 2016), mas entre as doenças neurocutâneas é uma das mais comuns (ANITA; CECIL; MUSTAFA, 2008). É causado por mutações no gene *TSC1*, no cromossomo 9q34 ou no gene *TSC2*, no cromossomo 9q13.3 (WIENECKE; KONIG; DECLUE, 1995; HUNT, 1998; MONTEIRO *et al.*, 2014; LECLEZIO *et al.*, 2015). Os genes *TSC1* e *TSC2* são responsáveis pela codificação das proteínas hamartina e tuberina (SANCAK *et al.*, 2005; RAZNAHAN *et al.*, 2007; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b), respectivamente, que por sua vez, são responsáveis pela migração e diferenciação celular que ocorrem de forma desordenada, no CET, durante o desenvolvimento dos tecidos (HUNT; SHEPHERD, 1993), ocasionando o seu crescimento anormal em diferentes órgãos do corpo, incluindo pele, rins, coração, olhos, pulmão e cérebro (HUNT; SHEPHERD, 1993; RANDELL *et al.*, 2016). Aproximadamente dois terços dos casos de CET resultam de mutações germinativas novas, indicando incidência de 69% (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991; DABORA *et al.*, 2001; KHARE *et al.*, 2001). É possível encontrar, também, um grupo de pessoas com CET sem mutação identificada, chamado em inglês de “*no mutation identified*” (*NMI*) (DABORA *et al.*, 2001). Alguns autores apontam que mutações *TSC2* são mais frequentes, tanto em casos familiares quanto em casos esporádicos (DABORA *et al.*, 2001), mas outros indicam que entre casos familiares *TSC1* e *TSC2* são distribuídos igualmente (DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007). Quando o CET é clinicamente ou geneticamente diagnosticado nos pais, o risco de recorrência em uma gestação subsequente é de 50%, mas se nenhuma mutação ou sinal clínico foi identificado nos pais, há 2% de risco de mosaicismos nas gônadas (VERHOEF *et al.*, 1999).

Todos os tipos de mutação têm sido descritos no CET, incluindo *nonsense*, *missense*, inserções, deleções, sendo que sua distribuição, tanto em *TSC1* quanto em *TSC2*, é bastante heterogênea (CRINO; NATHANSON; HENSKE, 2006; CURATOLO *et al.*, 2015). Estes genes estão ausentes em todas as células no CET, mas uma cópia normal está presente no outro parceiro no par de cromossomos (HUNT, 1998). Desta

forma, de acordo com Hunt (1998), a maior parte das células no CET não desencadeia crescimento celular anormal, pois existe o gene “normal” no outro par de cromossomos e esse gene ainda controla o crescimento celular. No entanto, se durante uma divisão celular posterior esse gene “normal” é também perdido por uma mutação aleatória, não há o que impeça uma divisão celular lenta e o tecido anormal é formado. Isso explica a variação no número e na posição das lesões em cada paciente com CET (HUNT, 1998), o que faz com que características marcantes do CET sejam a sua variabilidade de expressão (HUNT; SHEPHERD, 1993) e a ampla diferença entre os fenótipos, com algumas pessoas apresentando poucos sinais e sintomas e outras apresentando graves manifestações (CURATOLO *et al.*, 2015).

Em geral, algumas lesões ocasionadas nos órgãos do corpo começam na infância e são menos frequentes na vida adulta, bem como não desencadeiam novos problemas, como os rabdomiomas cardíacos (ANITA; CECIL; MUSTAFA, 2008; KINGSWOOD *et al.*, 2014; CURATOLO *et al.*, 2015). Outras características da doença, como a Linfangioleiomiomatose (LAM), são normalmente limitadas aos adultos, bem como manifestações renais requerem um maior monitoramento e intervenção nessa fase da vida (CURATOLO *et al.*, 2015). As diferentes anormalidades cerebrais decorrentes do CET se desenvolvem na vida fetal (SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995; CLARKE; COOK; OSBORNE, 1996), sendo que no córtex cerebral, bem como nas células da retina, não há divisão celular após o nascimento (HUNT, 1998). No entanto, a divisão celular continua a acontecer na camada epitelial ao redor dos ventrículos, desencadeando o crescimento lento das lesões chamadas nódulos subependimários (GOMEZ, 1999). Em alguns casos podem se desenvolver, também nessa área, tumores denominados astrocitomas subependimários de células gigantes (*SEGA*) (HUNT, 1998).

As manifestações clínicas nos rins podem ser os angiomiolipomas, cistos e até mesmo doença renal policística (CURATOLO *et al.*, 2015). A grande maioria das pessoas com CET apresenta vários graus de lesões renais, com aproximadamente, 80% apresentando um ou múltiplos angiomiolipomas e, aproximadamente, metade apresentando cistos (CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008).

No coração, os rabdomiomas são encontrados em, aproximadamente, 60% a 70% dos casos (CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008; KINGSWOOD *et al.*, 2014). Apresentam dois picos de incidência, no período pré-natal ou período pós-natal precoce e durante a infância (CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008) e

podem ser detectados em ecografias pré-natais (KINGSWOOD *et al.*, 2014). Característica de destaque dessas lesões é sua tendência de regressão ao longo do tempo (KRUEGER *et al.*, 2011).

Em relação às lesões de pele, as mais comuns são as máculas hipomelanóticas e os angiofibromas faciais (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). As primeiras são encontradas em até 90% das pessoas com CET e aparecem precocemente, já após o nascimento e primeiros anos de vida (KINGSWOOD *et al.*, 2014; CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). Os angiofibromas faciais estão presentes em cerca de 75% das pessoas com CET, desde a primeira infância (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). Outras lesões de pele que podem ocorrer, mas que são menos comuns são, o fibroma ungueal, a placa de Shagreen e a placa cefálica fibrosa, sendo encontradas em 47%, 42% e 26% das pessoas com CET, respectivamente (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991). As placas de Shagreen são mais comuns após os cinco anos de idade e os angiofibromas faciais normalmente aparecem quando criança e progridem mais tarde, na infância ou na adolescência (KINGSWOOD *et al.*, 2014).

No aparelho pulmonar, juntamente com o CET, pode ocorrer a LAM, doença pulmonar progressiva na qual as células musculares lisas sofrem proliferação anormal, comprometendo os bronquíolos, linfáticos e capilares (FERREIRA *et al.*, 2010). A LAM atinge quase exclusivamente mulheres (HENSKE; McCORMACK, 2012) e caracteriza-se pela presença de cistos nos pulmões, únicos ou múltiplos, que variam de dimensões, entre alguns milímetros até vários centímetros, o que resulta na redução da elasticidade pulmonar, causando diminuição da capacidade vital e aumento do volume residual (FERREIRA *et al.*, 2010). As manifestações hepáticas, por sua vez, são, geralmente, completamente assintomáticas, sendo reportada prevalência de 16% a 24% na população com CET (CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008; BLACK *et al.*, 2012).

As manifestações oculares são limitadas à retina (CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008) e podem ser de dois tipos, hamartomas de retina ou acromia de retina (NORTHROP; KRUEGER, 2013). Essas lesões tendem a permanecer estáveis ao longo da vida, não tendo associação com a idade (ROWLEY; O'CALLAGHAN; OSBORNE, 2001). Os hamartomas são observados em 30% a 50% das pessoas com CET (ROWLEY; O'CALLAGHAN; OSBORNE, 2001; ARONOW *et al.*, 2012) e a acromia em 39% (ROWLEY; O'CALLAGHAN; OSBORNE, 2001).

As patologias cerebrais mais comumente encontradas no CET são os túberes corticais, nódulos subependimários, *SEGA* (LIANG *et al.*, 2010; CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015) e tratos de migração na substância branca (HUTTENLOCHER; WOLLMANN, 1991; RICHARDSON, 1991), sendo os túberes corticais a principal característica neuropatológica do CET (QIN *et al.*, 2010; CURATOLO *et al.*, 2015). Estão presentes em cerca de 90% das pessoas com diagnóstico da doença (NORTHRUP; KRUEGER, 2013; KINGSWOOD *et al.*, 2014) e ocorrem em número e local diferentes dependendo de cada pessoa, mas os lobos frontal, parietal e temporal são lugares comuns (HUNT, 1998), sendo mais afetados primeiramente os lobos frontais e depois os lobos parietal e temporal, região cerebelar e lobo occipital (CLARKE; COOK; OSBORNE, 1996; SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995). Surgem durante a embriogênese e estão presentes ao nascimento, de modo que o desenvolvimento cognitivo ocorre na sua presença (HUMPHREY *et al.*, 2004).

Alguns estudos têm indicado um espectro mais amplo de anormalidades no cérebro da pessoa com CET, como a presença de cistos (VAN TASSEL; CURE; HOLDEN, 1997), patologia cerebelar (JAY *et al.*, 1998) e anormalidades na Ressonância Magnética de Crânio de origem e natureza incertas (RIDLER *et al.*, 2001). Mas consenso entre os autores é que o envolvimento cerebral pode levar a crises epiléticas, déficits neurocognitivos e problemas de comportamento e desenvolvimento (HUMPHREY *et al.*, 2004; RANDELL *et al.*, 2016).

O diagnóstico de epilepsia está presente em 60% a 90% dos casos de CET (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991; WEBB; FRYER; OSBORNE, 1996; DE VRIES; WATSON, 2008; DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009), sendo caracterizada por crises epiléticas que ocorrem na infância ou mais tarde (GOODMAN *et al.*, 1997) e com variação conforme a natureza e a extensão do envolvimento cerebral (WEBB; FRYER; OSBORNE, 1996). As crises epiléticas, frequentemente, começam cedo como crises parciais ou espasmos infantis (HUMPHREY *et al.*, 2006), também conhecidos como Síndrome de West, uma encefalopatia rara da infância (JONES; BOYD; GO, 2014). Em pessoas com diagnóstico de CET mais velhas, as crises focais são as mais comumente encontradas, mas podem ocorrer também em crianças, relacionadas aos espasmos infantis (JANSEN *et al.*, 2007). Em muitos casos, as crises epiléticas continuam acontecendo mesmo com o uso de variadas medicações e outras opções de tratamento podem vir a ser utilizadas, como a dieta cetogênica

(SAMPAIO, 2016), estimulação do nervo vagal e cirurgia para epilepsia (JANSEN *et al.*, 2007). Está demonstrado que as crises epiléticas são mais comuns na mutação *TSC2* (VAN EEGHEN *et al.*, 2012b; CURATOLO *et al.*, 2015), de modo que uma história de crises epiléticas está presente em 75% das pessoas com mutação *TSC1*, em 81% com *TSC2* e em 62% com *NMI* (DABORA *et al.*, 2001; SANCAK *et al.*, 2005). Pode-se apontar que os grupos com mutação *TSC1* e *TSC2* diferem, não somente em termos da prevalência da epilepsia, mas também em termos de gravidade dessa manifestação (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015; VAN EEGHEN *et al.*, 2012b). O mesmo é observado em relação aos espasmos infantis, sendo encontrados em 19% das pessoas com mutação *TSC1*, em 22% das pessoas com *NMI* e 41% das pessoas com mutação *TSC2* (CURATOLO *et al.*, 2015).

Alguns tipos de crises epiléticas, incluindo os espasmos infantis e crises mal controladas, são considerados fatores para um mau prognóstico do neurodesenvolvimento (CHANG; CHOU, 2004), estando frequentemente associadas com comprometimento da função cognitiva (SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995; GOODMAN *et al.*, 1997; HUMPHREY *et al.*, 2004), com dificuldades de aprendizagem (MELO; WINCKCLER, 2006; CURATOLO *et al.*, 2015) e com comorbidades neuropsiquiátricas (CURATOLO *et al.*, 2015). Os espasmos infantis ocorrem em cerca de 10% a 30% das crianças com CET (JANSEN *et al.*, 2007) e estão associados à queda significativa no escore de Quociente de Inteligência (QI) após seu início, resultando em Deficiência Intelectual (DI) ou em inteligência limítrofe (O'CALLAGHAN *et al.*, 2004; HUMPHREY *et al.*, 2014). Após os espasmos infantis serem controlados com tratamento medicamentoso, os pacientes apresentam clara melhora cognitiva e de comportamento. Enfatiza-se, desse modo, que o controle completo dos espasmos é a chave para o desenvolvimento cognitivo em pacientes com epilepsia devido ao CET (JAMBAQUÉ *et al.*, 2000).

Raramente é observada DI grave ou profunda em pessoas cuja epilepsia têm início mais tarde e não é observada em pessoas sem histórico de crise epilética (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991; SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995; GOODMAN *et al.*, 1997). Observa-se que, em torno de 27,5% das pessoas com CET têm história de epilepsia, mas apresentam inteligência normal (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991).

O diagnóstico de DI ocorre com prevalência de 40% a 70% das pessoas com CET (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991; WEBB; FRYER; OSBRONE, 1996;

CURATOLO *et al.*, 2015), sendo o CET a causa de aproximadamente 2% da DI profunda na população geral (HUNT, 1998). É encontrada em 20% das pessoas com mutação *TSC1*, em 51% com mutação *TSC2* e em 39% com *NMI* (CURATOLO *et al.*, 2015). É importante ressaltar que, ao mesmo tempo que o tipo de mutação influencia a gravidade da DI, diferentes graus têm sido descritos em um mesmo grupo de mutação (CURATOLO *et al.*, 2015).

A presença de DI pode contribuir para o aumento das taxas de autismo, sintomas de déficit de atenção e atraso na linguagem em crianças com CET (DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007). No que se refere aos aspectos biológicos, relacionados ao desenvolvimento do déficit cognitivo, diferentes autores destacam que o risco de DI está relacionado com o número de túberes no cérebro (HARRISON *et al.*, 1999; O'CALLAGHAN *et al.*, 2004; ELUVATHINGAL *et al.*, 2005; ZAROFF *et al.*, 2005; KACZOROWSKA *et al.*, 2011), sendo que sua presença nos lobos frontal e temporal (O'CALLAGHAN *et al.*, 2004; RAZNAHAN *et al.*, 2007) e no cerebelo (ELUVATHINGAL *et al.*, 2006) está significativamente associada com o QI. No caso das lesões cerebelares, observa-se menor funcionamento nos domínios do comportamento adaptativo (motor, linguagem, socialização, autonomia e autocuidados) (ELUVATHINGAL *et al.*, 2006). Alguns estudos indicam a presença de túberes corticais bilaterais como fator importante no desenvolvimento de DI grave (ZAROFF *et al.*, 2005; KASSIRI *et al.*, 2011). Destaca-se que pessoas que apresentam túberes corticais podem demonstrar inteligência na média, mas tendem a ser mais propensas a déficits cognitivos específicos relacionados com a localização da alteração cerebral (HARRISON *et al.*, 1999).

Jansen *et al.* (2007) foram além da contagem de túberes, em seus estudos, e concluíram que a proporção do volume total do cérebro ocupado por eles é melhor marcador para as crises epiléticas e o funcionamento cognitivo, em pacientes com CET, do que o seu número. Outras pesquisas acrescentam ainda que, quanto mais cedo o início das crises epiléticas, maior é o comprometimento cognitivo (ZAROFF *et al.*, 2005; KACZOROWSKA *et al.*, 2011; VAN EEGHEN *et al.*, 2012a). O aumento no uso de medicações pode ser um fator que contribui para o declínio cognitivo, como apontado na pesquisa de Van Eeghen *et al.* (2012a).

Em grupo oposto às pessoas com CET que apresentam algum grau de DI, está o grupo avaliado com desempenho intelectual normal, com QI variando entre 80 e 130 e que compõe cerca de 50% a 70% dos casos com CET (PRATHER; DE VRIES,

2004; DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009). Este aspecto demonstra a variabilidade de perfis cognitivos. Segundo Roach *et al.* (1999), crianças cujos testes iniciais indicam desenvolvimento normal, têm mais chances de não terem dificuldades em atividades escolares e crianças com testes iniciais que indicaram dificuldades ou desempenho cognitivo abaixo da média, devem ser reavaliadas periodicamente. No entanto, pessoas com inteligência normal também podem apresentar alterações em funções neuropsicológicas específicas, bem como problemas de comportamento (PRATHER; DE VRIES, 2004; DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007). Esses déficits específicos indicam dificuldades no processamento executivo, apontando para o envolvimento dos sistemas frontais (PRATHER; DE VRIES, 2004).

Entre as funções cognitivas específicas apontadas como alteradas na população com CET, mesmo quando seu desempenho intelectual global se encontra dentro dos limites normais, ou mesmo quando não apresentam diagnósticos psiquiátricos (PRATHER; DE VRIES, 2004), estão a atenção (PRATHER; DE VRIES, 2004; DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009; TIERNEY *et al.*, 2011), habilidades executivas (PRATHER; DE VRIES, 2004), memória de longo prazo e memória de trabalho verbal e espacial (RIDLER *et al.*, 2006). No estudo realizado por De Vries, Gardiner e Bolton (2009) não foi encontrado nenhum padrão de déficit atencional, exceto uma performance pobre em atividades duplas e em medidas de velocidade de processamento da informação, quando controladas as variáveis habilidade intelectual geral, idade e sexo. Estes resultados sugeriram uma “assinatura da atenção” associada ao CET e uma compreensão de que as mutações interferem na mielinização e na conectividade da matéria branca, contribuindo para o fenótipo atencional comprometido, ressaltando assim a necessidade de avaliar a atenção, mesmo em casos onde há inteligência normal (DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009).

Outras áreas nas quais são observadas alterações importantes ao longo do desenvolvimento são a fala, a comunicação (HUNT, 1998) e a aprendizagem (PRATHER; DE VRIES, 2004). Em estudo longitudinal realizado, mais da metade das crianças avaliadas, de uma amostra de 23, não conseguiram dizer nem uma palavra aos cinco anos de idade e o mesmo número não conseguiu se comunicar com adultos (HUNT, 1998). Neste mesmo estudo, a autora aponta que nenhum daqueles com estrutura normal da fala aos cinco anos de idade perdeu sua habilidade de falar com adultos, e para aqueles que começaram a falar aos cinco anos, houve melhora

gradual, tanto na estrutura quanto no conteúdo da linguagem. No entanto, para a grande maioria, a comunicação não melhorou além de um pequeno vocabulário para indicar necessidades básicas (HUNT, 1998). Em relação à aprendizagem, existem evidências clínicas que sugerem taxas muito elevadas de transtornos específicos de aprendizagem (PRATHER; DE VRIES, 2004), inclusive em crianças com habilidades intelectuais dentro do esperado. Indica-se que 48% das pessoas com CET apresentam dificuldades de aprendizagem (HUNT; SHEPHERD, 1993).

No tocante às alterações comportamentais, observa-se crescimento de desordens psiquiátricas ao longo dos anos na população com CET e destaca-se a ineficiência e pouco tratamento dado para estes casos (LUND *et al.*, 2012). O tipo de manifestação psiquiátrica pode variar conforme outras características da pessoa (ROACH; WHITTEMORE, 2011), mas pessoas com CET são mais vulneráveis à ansiedade e à distúrbios relacionados ao estresse e relatam, constantemente, sinais destes quadros, além da depressão (DE VRIES *et al.*, 2005). Nessa população o curso dos transtornos é mais crônico e mais resistente aos tratamentos tradicionais (BORONAT *et al.*, 2013). Problemas de comportamento, independentemente de diagnóstico psiquiátrico, incluem mais comumente sintomas que envolvem alteração do afeto, como agressividade, explosões, birras, excesso de atividade, impulsividade e distração (PRATHER; DE VRIES, 2004). Não se sabe exatamente qual a relação do CET com os quadros psiquiátricos, mas sugere-se que podem ser secundários ao impacto psicológico de ter uma doença genética ou como consequência das crises epiléticas ou medicação (PRATHER; DE VRIES, 2004). Em geral, a possibilidade de que mecanismos fisiopatológicos da doença podem também tornar as pessoas mais susceptíveis aos sintomas de depressão e ansiedade, são discutidos (PRATHER; DE VRIES, 2004).

Dois transtornos do neurodesenvolvimento, em particular, têm sido descritos no CET em taxas muito maiores do que o esperado: o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (PRATHER; DE VRIES, 2004). Hunt, em 1983, foi a primeira a relatar, sistematicamente, sintomas autistas em uma grande amostra de pessoas com CET (GILLBERG; GILLBERG; AHLSEN, 1994). Desde então, estima-se que 1 em cada 48000 crianças terá CET e TEA (HUNT; SHEPHERD, 1993) e que cerca de 43% das crianças com CET apresentarão TDAH (HUNT, 1993; GILLBERG; GILLBERG; AHLSEN, 1994). A porcentagem de pessoas com CET que apresentam diagnóstico de TEA gira em torno

de 17% a 60% (SMALLEY *et al.*, 1992; HUNT; SHEPHERD, 1993; GILLBERG; GILLBERG; AHLSEN, 1994; BOLTON *et al.*, 2002), enquanto que a frequência de CET entre as pessoas com diagnóstico de TEA encontra-se entre 0,4-3% (SMALLEY *et al.*, 1992). Resultados de pesquisas apontam que menos de 15% das pessoas com CET mostram pouco ou nenhum sintoma de TEA (GILLBERG; GILLBERG; AHLSEN, 1994), de maneira que mais de 43% dessa população mostra-se com alguma característica relacionada com esse espectro (HUNT; SHEPHERD, 1993).

Não se sabe claramente qual a base para a relação entre CET e TEA, mas alguns estudos têm apontado que pode ser decorrente da localização dos túberes corticais (CURATOLO *et al.*, 1991; WILLIAMSON; BOLTON, 1995). A partir da comparação entre pessoas com CET e TEA e pessoas com CET sem o diagnóstico de TEA, em relação à distribuição dos túberes corticais, Bolton e Griffiths (1997) encontraram que a associação entre CET e TEA estava fortemente relacionada com a presença de túberes nos lobos temporais e que as pessoas com esses diagnósticos tendem a ser mais propensas a apresentar DI. Além disso, os autores concluíram que o número de túberes foi significativamente maior entre indivíduos com DI e, do mesmo modo, houve associação entre o número de túberes e o diagnóstico de TEA. De acordo com Eluvathingal *et al.* (2006), a presença de túberes do lado direito do cerebelo está associada com sintomatologia de autismo global mais elevada. Em relação a outros fatores que explicam a relação entre o CET e o TEA, foi descrito por Smalley *et al.* (1992) que essa associação aparentou ser, em parte, independente do início das crises epiléticas no primeiro ano de vida e à DI.

Cabe ressaltar que crianças com CET que apresentam mais prejuízos, algumas vezes não mostram ganhos no desenvolvimento ao longo do tempo, mas a maioria das crianças com CET mostram progressos nos estágios de seu desenvolvimento, embora frequentemente em um ritmo mais lento e em um nível mais baixo do que crianças da mesma idade que não apresentam a doença (PRATHER; DE VRIES, 2004). No mesmo sentido, Hunt (1998) observou importantes mudanças, em seu estudo, no que se refere à queda nos relatos de comportamento hiperativo de 14 (60%) entre as crianças, para somente 5 (22%) nos adultos e traços do espectro autista de 17 (74%) nas crianças para 10 nos adultos (43%). A autora destaca um importante panorama de trabalho com as pessoas com CET, incentivando a estruturação de programas de avaliação e intervenção efetivos voltados a essa população.

Para melhor compreensão das consequências do CET é indicada a realização de uma avaliação dos aspectos cognitivos, comportamentais e emocionais no período do diagnóstico e após este período (ROACH *et al.*, 1999; NORTHUP; KRUEGER, 2013; MONTEIRO *et al.*, 2014). Diretrizes clínicas foram definidas para uma correta avaliação das capacidades cognitivas e problemas de comportamento, de forma que foi estabelecida como recomendação uma avaliação global, principalmente de habilidades neuropsicológicas, como atenção, funções executivas e memória (DE VRIES *et al.*, 2005). Foi cunhado, a partir da Conferência Internacional de 2012, o termo *TAND* (*Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders*), com o objetivo de estabelecer um “guarda-chuva” que englobe os níveis relacionados aos aspectos neurobiológico, psicológico e social, possibilitando que essas áreas sejam consideradas, classificadas, avaliadas e tratadas (DE VRIES *et al.*, 2015). Os pesquisadores esperam, com isso, que o uso desse termo indique imediatamente que os domínios pertencentes a ele podem ser discutidos com uma melhor linguagem compartilhada (DE VRIES *et al.*, 2015).

Até meados dos anos 2000, os estudos tendiam a categorizar as pessoas com diagnóstico de CET, de acordo com critérios funcionais, em prejudicado ou como conseguindo gerenciar sua independência (PRATHER; DE VRIES, 2004). Em seguida, com a ascensão de mais estudos na área que envolviam testes clínicos padronizados, começou-se a obter a confirmação de que as pessoas com CET têm alto risco para uma série de comportamentos e dificuldades cognitivas específicas, sendo uma delas, mas não exclusivamente, a DI (PRATHER; DE VRIES, 2004). Com isso, Prather e De Vries (2004) indicaram que as boas práticas clínicas devem considerar esses riscos na avaliação da pessoa ao longo da vida, com o objetivo de identificá-los e manejá-los de forma adequada, ao mesmo tempo em que destacam que a identificação e trabalho precoces são fundamentais para evitar ou, ao menos, diminuir os efeitos de curto e longo prazo destas dificuldades no desenvolvimento intelectual, comportamental, social e emocional da criança (PRATHER; DE VRIES, 2004).

2.2 NEUROPSICOLOGIA

O termo neuropsicologia foi utilizado pela primeira vez em 1913 por William Osler, mas desde 3500 a.C, quando foram feitos os primeiros relatos sobre dificuldades na linguagem, a cognição vem sendo descrita, passando por pesquisadores como Paul Broca, Carl Wenicke e Alexander Luria (COSENZA; FUENTES; MALLOY-DINIZ, 2008; MIOTTO, 2015). No Brasil os primeiros estudos em neuropsicologia foram realizados pelo neuropediatra e psicólogo Antonio Lefèvre, cujas primeiras publicações foram feitas em 1950 (MIOTTO, 2015).

A neuropsicologia é a área da ciência que estuda as relações entre o sistema nervoso central, o funcionamento cognitivo e o comportamento (COSENZA; FUENTES; MALLOY-DINIZ, 2008; MADER-JOAQUIM, 2010; MIOTTO, 2015), sendo uma de suas preocupações compreender a expressão comportamental das disfunções cerebrais (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). A área de atuação da neuropsicologia abrange o diagnóstico complementar e intervenções clínicas em diferentes patologias que envolvem alterações no sistema nervoso central e pesquisa experimental e clínica (COSENZA; FUENTES; MALLOY-DINIZ, 2008; MIOTTO, 2015). Como parte da atuação da neuropsicologia, encontra-se a avaliação neuropsicológica, método que busca examinar o cérebro a partir de seu produto comportamental, de maneira diferente da avaliação médica, de forma a obter detalhes acerca do funcionamento cerebral (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Para tanto, a avaliação neuropsicológica envolve o estudo das funções cognitivas, emocionais e do comportamento, por meio de entrevistas, testes padronizados e questionários, que fornecem resultados precisos e sensíveis em relação ao funcionamento neuropsicológico (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004; MADER-JOAQUIM, 2010). Tem como objetivos auxiliar no diagnóstico diferencial, investigar a origem e o grau das alterações cognitivas e comportamentais, monitorar a evolução de diferentes quadros neurológicos e psiquiátricos e planejar programas de reabilitação em relação às alterações cognitivas, comportamentais e de vida diária (MIOTTO, 2015). Assim como na área médica, os resultados da avaliação neuropsicológica devem ser interpretados dentro do contexto clínico, levando-se em consideração informações importantes acerca do histórico da pessoa, características psicossociais e diagnóstico (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

2.2.1 Funções cognitivas

Os processos mentais humanos são sistemas funcionais complexos, que não estão localizados em áreas limitadas do cérebro, mas ocorrem por meio da ligação de diferentes estruturas cerebrais que operam em conjunto, cada uma com a sua própria contribuição para a organização desse sistema funcional, como em um concerto (LURIA, 1981). Diante disso, Luria (1981, p. 27) estabelece três unidades de funcionamento cerebral, descritas como “uma unidade para regular o tono ou a vigília, uma unidade para obter, processar e armazenar as informações que chegam do mundo exterior e uma unidade para programar, regular e verificar a atividade mental”. A primeira unidade funcional é formada pelo tronco cerebral e a formação reticular, a segunda é formada pelas regiões occipital, temporal e parietal e a terceira pelas regiões anteriores dos hemisférios, anteriormente ao giro pré-central (LURIA, 1981). As três unidades funcionais possuem estrutura hierarquizada, formada por pelo menos três zonas corticais, uma acima da outra, sendo as áreas primárias ou de projeção responsáveis por receber ou enviar impulsos da, e para a periferia, as áreas secundárias, de projeção ou associação, responsáveis pelo processamento de informações que chegam e as áreas terciárias, ou zonas de superposição, responsáveis por formas complexas de atividade mental (LURIA, 1981).

Dentro da organização cerebral proposta por Luria (1981), pode-se pensar nas funções cognitivas de forma individualizada. Lezak, Howieson e Loring (2004) as classificam em quatro categorias principais: (1) funções receptivas envolvem as habilidades de selecionar, adquirir, classificar e integrar a informação; (2) memória e aprendizagem se refere ao armazenamento e à recuperação da informação; (3) pensamento se refere à organização e reorganização mental da informação; (4) funções expressivas, meio através do qual a informação é comunicada ou executada. As funções atencionais são vistas de forma separada a essas categorias, entendendo-se que elas mantêm a atividade das funções cognitivas, sendo então classificadas como variáveis da atividade mental (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Lezak, Howieson e Loring (2004), assim como Luria (1981), destacam que as funções cognitivas estão unidas, não podendo ser vistas de forma independente.

Luria (1981) denomina “atenção” o caráter direcional e a seletividade dos processos mentais. Para Luck e Mangun (2009) o termo atenção está relacionado

com o conceito de focalizar os processos mentais, de modo que os processos de controle de atenção são responsáveis por compreender instruções gerais de tarefas e transformá-las em uma tendência para um conjunto apropriado de características. Segundo esses autores, uma vez que um conjunto de características relevantes foi encontrado, os processos de implementação atencional são responsáveis por garantir que esses recursos tenham preferência. Para Lezak, Howieson e Loring (2004), o termo atenção se refere à habilidade de focar o comportamento. De acordo com esses autores, muitas atividades diárias dependem de mecanismos intactos de direcionamento da atenção, dividindo-a quando necessário e sustentando-a até que uma atividade seja finalizada. Conforme Sohlberg e Mateer (2015, p.125) a atenção é geralmente descrita como “um grande sortimento de destrezas, processos e estados cognitivos”. As autoras estabeleceram um modelo clínico para a atenção, a qual seria classificada em cinco componentes: 1) atenção focada: habilidade de responder, em um nível mais básico, a estímulos específicos visuais, auditivos e táteis; 2) atenção mantida: habilidade de manter uma resposta coerente diante de uma atividade de duração contínua e repetitiva; 3) atenção seletiva: habilidade de manter um comportamento diante de estímulos competitivos; 4) atenção alternada: capacidade de mudar o foco de atenção entre diferentes tarefas, com controle sobre qual informação será seletivamente processada; e 5) atenção dividida: habilidade de responder, de forma simultânea, a várias tarefas ou a múltiplas exigências em uma mesma tarefa. A atenção tem papel fundamental no cotidiano, pois o ambiente é repleto de estímulos que devem ser selecionados conforme os objetivos e, além disso, a atenção está relacionada a diversas funções cognitivas que dela dependem, sendo a principal a memória (COUTINHO; MATTOS; ABREU, 2010).

Conceito importante para definir atenção é o de memória de trabalho, também conhecida como memória operacional, que consiste em processos que permitem manter a informação por tempo suficiente para reproduzi-la, em seguida desviar a atenção para uma nova tarefa e então retornar à atividade original de forma satisfatória (SOHLBERG; MATEER, 2015). Na memória de trabalho estão envolvidos não somente o armazenamento e a recuperação da informação, mas também sua manipulação, para que seja cumprido o objetivo da tarefa (SOHLBERG; MATEER, 2015). Baddeley (2015) propôs um modelo para compreensão da memória operacional, baseado em quatro componentes: (1) a alça fonológica: relacionada à aquisição e processamento de informação através da linguagem oral de vocabulário,

gramática e leitura; (2) a alça visuoespacial: envolve a memória de curto prazo visual e espacial, com o armazenamento simples e a manipulação de informações visuais e espaciais, muitas vezes dependendo de recursos executivos. A área de investigação mais ativa tem se preocupado com o tema da imagem visuoespacial; (3) executivo central: controlador atencional que seleciona e manipula o material dos demais subsistemas, servindo como um controlador que executa todo o processo; (4) *Buffer* episódico: sistema de resgate de informações previamente armazenadas, capaz de processar episódios com base em uma gama de estímulos diferentes, incluindo visual, verbal e semântico, que pode vir de variadas fontes.

A memória de trabalho está presente, também, nos modelos de Diamond (2013) e Miyake *et al.* (2000) em relação às funções executivas. Em ambos os modelos, além da memória operacional, compõe as funções executivas o controle inibitório (inibição) e a flexibilidade cognitiva. O controle inibitório envolve ser capaz de controlar a atenção, comportamento, pensamento e emoções para fazer o que é mais apropriado ou necessário (DIAMOND, 2013) e a flexibilidade cognitiva envolve a capacidade de mudar perspectivas espaciais e a forma de pensar sobre alguma coisa (DIAMOND, 2013). De acordo com Diamond (2013), a flexibilidade cognitiva requer e se baseia no controle inibitório e na memória de trabalho. Miyake *et al.* (2000), por sua vez, realizaram estudo para avaliar a organização e os papéis da inibição, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. Os autores indicaram que os três são constructos separados, mas moderadamente correlacionados, o que indica, ao mesmo tempo, a unidade e a diversidade das funções executivas. Além disso, concluem que os três componentes contribuem de forma diferente para o desempenho em tarefas comumente utilizadas na neuropsicologia, como por exemplo a habilidade de flexibilidade cognitiva contribuir para o desempenho no Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (MIYAKE *et al.*, 2000).

De acordo com Lezak, Howieson e Loring (2004) as funções executivas, consistem na capacidade que permite ao indivíduo se engajar com sucesso em comportamento independente, intencional e autodirigido, envolvendo, para tanto, habilidades de identificação do objetivo, planejamento, organização e controle do comportamento (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004; SOHLBERG; MATEER, 2015). Possibilitam à pessoa direcionar comportamentos e metas, avaliar sua adequação e eficiência e abandonar estratégias que não foram eficientes, adotando outras mais adequadas e, assim, solucionar problemas de curto, médio e longo prazo (MALLOY-

DINIZ *et al.*, 2008). O modelo de Mateer (1999) descrito por Sohlberg e Mateer (2015), engloba mais componentes do que os modelos descritos anteriormente, de modo que as funções executivas são organizadas em: (1) iniciativa e direção (comportamento de iniciativa): sistema ativado com o objetivo de responder a uma informação ou intenção; (2) resposta inibitória (comportamento de parada): capacidade de inibir as tendências de respostas automáticas; (3) persistência na tarefa (manutenção do comportamento): manutenção da atenção e persistência para finalizar uma tarefa; (4) organização (organizar ações e pensamentos): modo de organização e sequenciação da informação, evitando a resposta a uma informação não essencial; (5) pensamento criativo (criatividade, fluência, flexibilidade cognitiva): habilidade de criar soluções para um problema e pensar de uma maneira flexível; (6) conscientização (monitoração e modificação do próprio comportamento): habilidade de perceber suas ações e sentimentos, incorporando a resposta do ambiente, a fim de modificar seu próprio comportamento.

No que se refere aos processos de memória, além da memória de trabalho, tem-se a memória de longo prazo. Em relação a ela, Squire (1992) aponta a existência de uma memória declarativa, relacionada às lembranças conscientes de fatos e eventos, referente às palavras, cenas, faces e histórias e de uma memória não-declarativa, relacionada a uma coleção de memórias não conscientes, que envolvem vários tipos de memória e que dependem de múltiplos sistemas cerebrais. A memória não-declarativa inclui formações adquiridas durante o aprendizado de habilidades (por exemplo, motoras e cognitivas), formação de hábitos, condicionamento clássico simples (como, aprendizado emocional), fenômeno do *priming* e outros conhecimentos expressos através do desempenho (SQUIRE, 1992).

Sohlberg e Mateer (2015) sintetizam a classificação da memória de longo prazo do seguinte modo: (1) memória declarativa (explícita): é a base do conhecimento da pessoa, envolvendo a habilidade de relatar algo. É subdividida em memória episódica, referente ao armazenamento de experiências pessoais e em memória semântica, referente à aquisição de conhecimento sobre o mundo; (2) memória não-declarativa (implícita): permite aprender sem ter consciência do aprendizado, é subdividida em memória procedural, referente à aquisição de destrezas perceptomotoras e modelos de ação e em *priming*, referente à estimulação de uma recordação não consciente, a partir de sinais; (3) memória prospectiva: recordação de intenções formuladas para serem executadas futuramente. Segundo

as autoras, cada tipo de memória é composto pelas etapas de: atenção, que inclui a vigilância e o despertar; a decodificação, que envolve a análise do material a ser lembrado; o armazenamento, referente à transferência da memória transitória para locais do cérebro que fazem a retenção permanente; e a recordação, que envolve a procura ou ativação das informações existentes na memória, podendo ocorrer de forma espontânea ou por reconhecimento. Lezak, Howieson e Loring (2004) apontaram que a capacidade de memória é central para todas as funções cognitivas e para o comportamento humano. Segundo esses autores, um prejuízo grave em memória isola os pacientes de contato praticamente significativo com o mundo sobre eles e os priva de um sentimento de continuidade pessoal, tornando-os indefesamente dependentes. Mesmo um prejuízo leve ou moderado pode trazer um efeito muito desorientador (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004).

Os conceitos de praxia e visuoconstrução se referem à capacidade de realizar atos voluntários na esfera da vida prática, permitindo a execução de ações com um objetivo no plano concreto, através de atividade motora e incluem desde tarefas mais simples até mais complexas (ZUCCOLO; RZEZAK; GÓIS, 2010). O termo praxia, especificamente, se refere à capacidade de executar movimentos ou gestos de forma precisa, intencional, coordenada e organizada (ZUCCOLO; RZEZAK; GÓIS, 2010) e a habilidade visuoconstrutiva, ou praxia construtiva, se refere à capacidade de desempenhar atividades formativas ou construtivas, através da junção ou manejo organizados de partes ou estímulos físicos com o objetivo de formarem um produto único (ZUCCOLO; RZEZAK; GÓIS, 2010; MIOTTO, 2015). Esses comportamentos construtivos são complexos e envolvem diferentes processos, sendo a condição básica a presença das funções visuoperceptivas que, por sua vez, englobam as capacidades de discriminação visual, diferenciação figura e fundo, síntese visual, reconhecimento de faces, percepção e associação de cores, localização de pontos no espaço, julgamento de direção e distância, orientação topográfica, percepção de profundidade e de distância (BENTON; TRANEL, 1993).

A avaliação da linguagem deve envolver pelo menos quatro aspectos principais, sendo eles: 1) produção oral, 2) compreensão, 3) repetição (capacidade de repetir fonemas, palavras e frases) e 4) nomeação (MIOTTO, 2015). A avaliação da escrita, leitura e cálculo a complementa (MIOTTO, 2015).

Por fim, as funções intelectuais são avaliadas com o objetivo de permitir a identificação de possível declínio cognitivo, para ressaltar alterações em áreas

específicas que requerem investigação mais detalhada (MIOTTO, 2015) e para compreensão da interação entre a cognição, emoções e comportamento. Para o diagnóstico de DI como um Transtorno do Neurodesenvolvimento, é necessário, além da avaliação das funções intelectuais, a avaliação de funções adaptativas relacionadas à independência pessoal e responsabilidade social, configurando um diagnóstico pautado em déficits funcionais tanto intelectuais quanto adaptativos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

2.2.2 Conceitos psicométricos

Alguns aspectos justificam o uso de informações quantitativas em psicologia como, o fato dos escores produzidos favorecerem o teste empírico de hipóteses e a avaliação da plausibilidade de modelos teóricos explicativos; a possibilidade de avaliação da efetividade das intervenções; a facilitação da comunicação entre profissionais; a possibilidade de localizar a pessoa em relação ao seu grupo de referência; e a reprodutibilidade (HAUCK FILHO; ZANON, 2015). Os testes cognitivos ou psicométricos padronizados são os instrumentos que permitem a obtenção destas informações quantitativas, de modo a serem utilizados com o objetivo de compreender características específicas do ser humano (HAUCK FILHO; ZANON, 2015), bem como de comparar os resultados obtidos em uma avaliação com os resultados de uma amostra representativa da população geral (MIOTTO, 2015), chamada amostra normativa (PACINO, 2015). Para tanto, cada um desses instrumentos deve passar pelos processos de padronização e normatização, os quais se referem à necessidade de uniformizar todos os procedimentos para seu uso, desde as precauções para a administração, até os parâmetros para interpretação dos resultados (PASQUALI, 2016).

Ao administrar o teste para a amostra normativa é possível obter a distribuição de escores, utilizada para contextualizar os resultados individuais no teste, atribuindo um sentido a eles (PACINO, 2015) e, conseqüentemente, podendo classificá-los em diferentes faixas, do deficitário ao muito superior e interpretá-los em termos de desempenho preservado ou não e do grau de comprometimento cognitivo (leve, moderado, grave) (MIOTTO, 2015). Sua interpretação pode ocorrer através de

três fatores utilizados como critérios de norma: a idade mental, o ano escolar e o estágio de desenvolvimento (PASQUALI, 2016).

Os escores individuais e da amostra normativa, em geral, são convertidos em escore percentílico (posto percentílico) ou escore padrão (T ou Z) (PACINO, 2015; MIOTTO, 2015; PASQUALI, 2016). O escore percentílico indica a posição que o desempenho no teste coloca o sujeito quando comparado ao desempenho da amostra de normatização, de maneira a indicar quantos por cento da amostra normativa se encontra abaixo da pessoa avaliada (PACINO, 2015; MIOTTO, 2015). O escore bruto associado ao escore percentílico é a mediana, valor que divide a distribuição em duas metades, se a distribuição for normal, a média e a mediana são iguais (PACINO, 2015).

O escore padrão (ou escore Z), por sua vez, é a posição que o escore bruto ocupa em relação a uma média, medida em unidades de desvio-padrão e é uma forma de expressar o sentido do escore do sujeito em relação aos escores da amostra normativa, mas evitando o problema da desigualdade das unidades do escore percentílico (PACINO, 2015). O escore padrão Z tem uma distribuição bilateral e simétrica, com média e desvio-padrão de 0 e 1, respectivamente, entretanto, pode apresentar sinal negativo (PACINO, 2015). A fim de contornar essa dificuldade e expressar o escore de maneira mais conveniente, evitando números negativos, utilizam-se transformações do escore Z, sendo uma delas o escore T, que possui média de 50 e desvio-padrão de 10 (PACINO, 2015).

Outro valor comumente obtido na avaliação psicológica, cujo objetivo é avaliar as habilidades intelectuais, é o Quociente de Inteligência (QI). Ele surgiu em 1904, no teste de Simon e Binet e resultava do quociente entre a idade mental do sujeito (obtida por meio do teste) e sua idade cronológica, em seguida multiplicado por 100 (PACINO, 2015). No entanto, o QI sobre o qual se fala hoje não é este, mas sim uma transformação das normas baseadas no escore padrão Z (PASQUALI, 2016), que tem média equivalente a 100 ± 15 .

Muitos são os aspectos cognitivos que podem ser avaliados, como descrito anteriormente, e que encontram nos diferentes tipos de escore sua forma de representação. Para tanto, diferentes são os instrumentos utilizados e sua seleção adequada é necessária em um contexto clínico ou de pesquisa. A seguir encontra-se a descrição das principais características e medidas dos instrumentos utilizados na

presente pesquisa, com o intuito de proporcionar uma melhor compreensão acerca dos mesmos.

2.2.3 Protocolo de avaliação

Os instrumentos voltados especificamente à avaliação cognitiva variam grandemente e têm sua aplicação relacionada, principalmente, à faixa etária do avaliando e do nível de compreensão que o mesmo apresenta. Para tanto, selecionou-se para a avaliação de crianças entre 3 anos e 5 anos e 11 meses, o Teste Não-Verbal de Inteligência SON-R 2^{1/2}-7 [a] (TELLEGEN *et al.*, 2015). Esse instrumento fornece uma avaliação normatizada de inteligência, de modo que é composto por quatro subtestes (Mosaicos, Categorias, Situações e Padrões), cujos escores são combinados para formar um escore de inteligência que representa a habilidade cognitiva geral da criança relativa à sua idade. São obtidos, também, um escore para a Escala de Execução, que avalia as habilidades espaciais e viso-motoras, a partir dos subtestes Mosaicos e Padrões e um escore para a Escala de Raciocínio, que avalia as habilidades de raciocínio abstrato e concreto, a partir dos subtestes Categorias e Situações.

A Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – Quarta Edição (WISC-IV) (WECHSLER, 2013), aplicada a crianças e adolescentes entre 6 anos e 16 anos e 11 meses e a Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Terceira Edição (WAIS-III) (WECHSLER, 2004), aplicada a adolescentes e adultos entre 17 anos e 89 anos e 11 meses, têm como objetivo avaliar o desempenho cognitivo global, indicando o valor do QI total e o funcionamento cognitivo em diferentes aspectos. No WISC IV, esses aspectos são divididos em quatro índices: compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento e memória operacional. No WAIS III, os aspectos do funcionamento cognitivo são apresentados em forma de QI verbal, QI execução e índices de compreensão verbal, organização perceptual, memória operacional e velocidade de processamento. Nas duas escalas os resultados são apresentados em pontos brutos, pontos compostos (QI) e percentil.

Para a avaliação de funções cognitivas específicas, encontram-se testes como o Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas (Teste da Figura de Rey) (OLIVEIRA; RIGONI, 2010). É dividido em três etapas, a

cópia, cujo objetivo é avaliar a percepção visual e as etapas de memória visual de curto prazo e memória visual de longo prazo. Obtém-se os resultados brutos a partir da soma dos pontos atribuídos a cada item copiado ou reproduzido. As tabelas normativas são referentes às duas primeiras etapas e, a partir delas, são obtidos os percentis, que em seguida indicam a classificação em inferior à média, médio inferior, média, médio superior e superior. O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2000) é um teste rápido e fácil de aplicar, que tem como objetivo avaliar a memória recente, aprendizagem, suscetibilidade à interferência, retenção após outras atividades e memória de reconhecimento (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2010). Envolve a leitura em voz alta, para o avaliando, de uma lista de 15 substantivos (lista A), cinco vezes (listas A1 a A5). Em seguida a cada leitura, o avaliando deve dizer as palavras que ele lembra, não necessariamente na sequência correta. Após a quinta tentativa é feita a leitura de uma lista de interferência (lista B), em relação à qual o avaliando também deve recordar-se das palavras lidas. Em seguida, é solicitado ao avaliando recordar as palavras lidas da lista A (lista A6), sem que ela seja apresentada novamente. Após um intervalo de tempo, o avaliando deve recordar-se novamente da lista A (lista A7), sem nova leitura da mesma. O total de pontos de cada etapa é obtido a partir da contagem do número de palavras corretamente memorizadas (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2010).

A Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA) (RUEDA, 2013) tem como objetivo avaliar três tipos de atenção visual: atenção concentrada, atenção dividida e atenção alternada, além do resultado em relação à atenção geral. Cada subtipo de atenção é avaliado em etapas diferentes relacionadas a cada um, a partir da apresentação de 400 estímulos em cada etapa. Do total, 120 são estímulos alvo. Na etapa de atenção concentrada há um estímulo alvo, na etapa de atenção dividida três estímulos alvo e na etapa de atenção alternada, um estímulo alvo que alterna de uma linha para outra (RUEDA, 2013). Em todas as etapas há um tempo limite. Obtém-se ao final escore bruto, resultado da diferença entre acertos com erros e omissões, percentil e classificação de acordo com a faixa etária e percentil e classificação de acordo com a escolaridade. O mesmo é obtido em relação à atenção geral, a partir do escore bruto resultante da soma dos escores dos subtipos.

Outro teste utilizado para a avaliação de funções cognitivas específicas é o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (CUNHA *et al.*, 2005), considerado uma medida de função executiva. Avalia a flexibilidade cognitiva, ou seja, a capacidade de

mudar o comportamento diante do *feedback* do ambiente (CUNHA *et al.*, 2005). Os resultados são expressos em escore bruto, escore padrão, escore T e percentil das seguintes categorias: número total de erros, percentual de erros, respostas perseverativas, percentual de respostas perseverativas, erros perseverativos, percentual de erros perseverativos, erros não perseverativos, percentual de erros não perseverativos e percentual de respostas de nível conceitual. Em relação às categorias, números de ensaios administrados, número total correto e percentual de respostas de nível conceitual, obtém-se somente o escore bruto. No tocante ao número de categorias completadas, ensaios para completar a primeira categoria, fracasso em manter o contexto e aprender a aprender, obtém-se o escore bruto e o percentil.

Quando há um nível de atraso cognitivo significativo, que impede a compreensão suficiente de testes formais voltados à avaliação do desempenho intelectual e de funções cognitivas específicas, podem ser utilizados como recursos a avaliação qualitativa ou escalas que avaliem o comportamento adaptativo e o grau de independência da pessoa nas atividades de vida diária. Ao se tratar de uma pesquisa, por serem muitas vezes importantes os dados mensuráveis, opta-se pela segunda opção. Diante disso, a Escala Vineland de Comportamento Adaptativo (SPARROW; BALLA; CICCETTI, 1984), que tem como objetivo avaliar o comportamento adaptativo do nascimento até 90 anos, torna-se importante instrumento. Suas questões são agrupadas em quatro grandes domínios (comunicação, habilidades de vida diária, socialização e habilidades motoras, sendo essa última aplicada somente até os 5 anos e 11 meses), divididos, por sua vez, em subdomínios (comunicação: receptiva, expressiva e escrita; habilidades de vida diária: pessoal doméstica e comunidade; socialização: relações interpessoais, jogos e lazer e regras sociais; habilidades motoras: global e fina). Cada questão é pontuada de 0 a 2, sendo 0 nunca, 1 algumas vezes e 2 normalmente. Soma-se a pontuação de cada subdomínio, obtendo-se os escores brutos (*raw scores*), que em seguida são classificados de acordo com o nível adaptativo, em baixo, moderadamente baixo, adequado, moderadamente alto e alto. A soma dos escores brutos em cada um dos quatro domínios é transformada, a partir da tabela normativa, em *standard score*. Com os escores brutos é possível obter, também, a idade equivalente. Ao final é feita a soma dos *standard scores* dos quatro domínios principais, obtendo-se o valor total, que é transformado a partir da tabela normativa, em outro *standard score*, utilizado para a

classificação no nível adaptativo global (baixo, moderadamente baixo, adequado, moderadamente alto e alto). Essa escala não possui padronização para a população brasileira, mas devido à escassez de instrumentos brasileiros com esse perfil de avaliação e ao fato desse instrumento ser amplamente utilizado nas pesquisas publicadas sobre o CET, optou-se por utilizá-lo no presente estudo.

Como parte dos instrumentos que compõem os protocolos de avaliação no presente estudo foram utilizados os questionários *Child Behavior Checklist for Ages – 11/2-5 anos (CBCL1)*, *Child Behavior Checklist – 6-18 anos (CBCL2)*, *Youth Self-Report (YSR)* e *Adult Self-Report (ASR)* (ACHENBACH; RESCORLA, 2001), que têm o objetivo de indicar sinais e sintomas para diferentes aspectos emocionais, comportamentais e neuropsiquiátricos, como dificuldade de atenção, ansiedade, depressão, isolamento social, queixas somáticas, problemas invasivos do desenvolvimento, entre outros, que variam de acordo com a faixa etária. O *CBCL1* é aplicado a familiares de crianças entre 1 ano e 6 meses e 5 anos, o *CBCL2* a familiares de crianças entre 6 e 18 anos, o *YSR* é respondido pelo próprio avaliando que tenha entre 12 e 18 anos e o *ASR* também consiste em um questionário de autoavaliação, para adultos a partir de 19 anos. As informações obtidas com estes instrumentos são o escore T, percentil e classificação, organizada entre normal, limítrofe ou clínico. As classificações limítrofe e clínico apontam indicativos de que a pessoa deve ser observada naquela área, pois encontra-se fora do que é esperado. Outro questionário, também aplicado com familiares, é a *Childhood Autism Rating Scale (CARS)* (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008). Seu objetivo é avaliar indicativos de TEA e o seu nível de gravidade. Com essa escala obtém-se o escore bruto a partir da pontuação de 1 a 4 em cada uma das 15 questões. Pontuação entre 15 e 30 indica ausência de indicativos de autismo, 30 a 36 autismo leve-moderado e de 36 a 60 autismo grave. O *CARS* pode ser aplicado a casos de crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal, com coleta prospectiva de dados.

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

No presente estudo foram consideradas como hipóteses que: 1) pessoas com CET têm alterações neuropsicológicas; 2) pessoas com diagnóstico simultâneo de CET e Síndrome de West têm mais prejuízos no desenvolvimento cognitivo do que pessoas com o diagnóstico único de CET; e 3) há relação entre as variáveis clínicas e as variáveis neuropsicológicas.

3.3 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

A presente pesquisa foi realizada no Centro de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP-CHC/UFPR), no período de agosto de 2015 a outubro de 2017. A coleta de dados foi realizada de agosto de 2015 a dezembro de 2016.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

O CENEP-CHC/UFPR, onde foi realizada a presente pesquisa, atende, em média, 1150 pacientes por mês. Os ambulatórios nos quais são atendidos pacientes com diagnóstico de CET recebem aproximadamente 85 crianças e adolescentes por mês. Dentre esses estão 18 crianças e adolescentes, com diagnóstico de CET, regularmente atendidos nesses ambulatórios, atualmente. Também foram convidadas a participar da pesquisa pessoas que já haviam realizado o acompanhamento no CENEP-CHC/UFPR, pessoas com diagnóstico de CET atendidas em outros

ambulatórios do CHC/UFPR e pessoas avaliadas e acompanhadas em serviços externos a este complexo hospitalar.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ter o diagnóstico clínico ou genético de CET;
- Ter idade a partir de 3 anos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais e, quando aplicável, do Termo de Assentimento.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pessoas que não responderam a um dos instrumentos que avaliam o desempenho cognitivo global ou cuja família não respondeu à Escala Vineland de Comportamento Adaptativo.

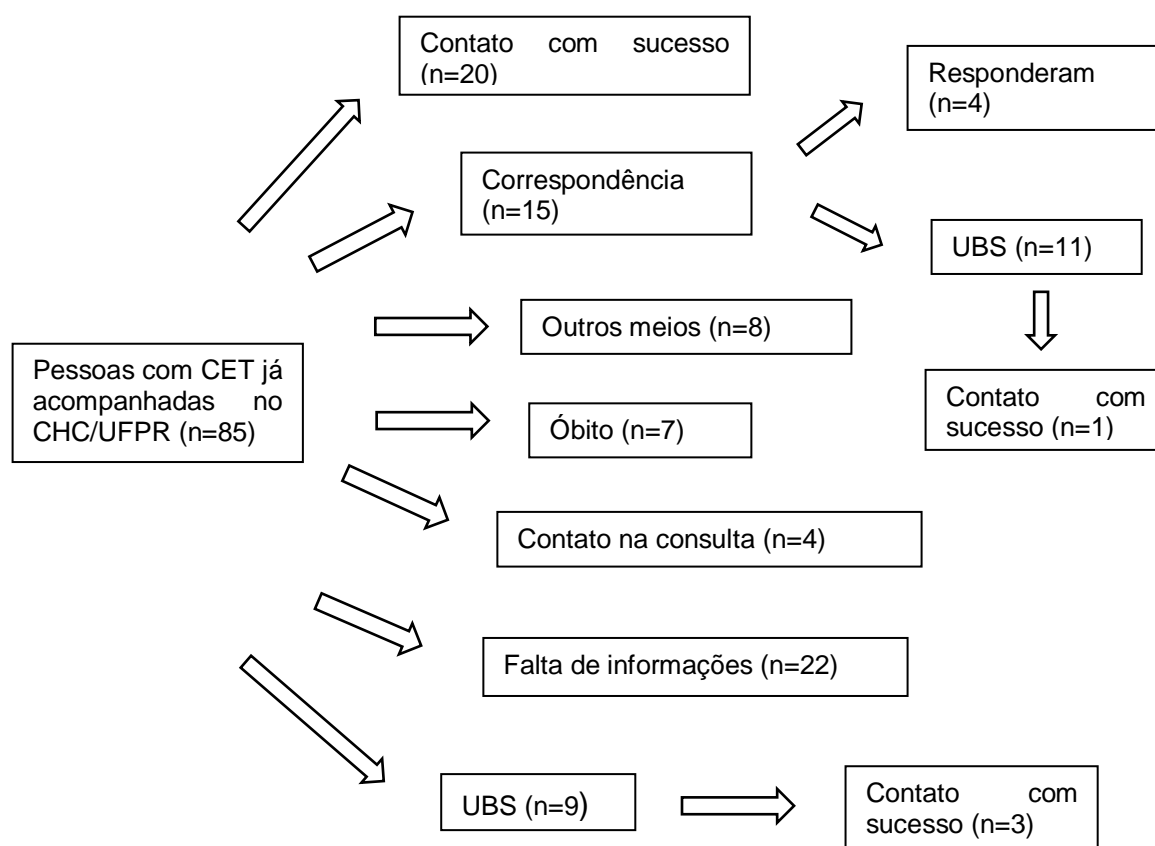
3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pessoas com CET acompanhadas no CHC/UFPR e pessoas com CET atendidas por outros serviços da área de saúde e educação.

No que se refere aos participantes provindos do CHC/UFPR, encontrou-se o registro de 85 pessoas com CET que faziam acompanhamento no período em que a pesquisa foi realizada ou que já haviam feito acompanhamento em períodos anteriores. Inicialmente conseguiu-se contato telefônico com 20 pessoas. Ao ser feito contato com 3 famílias, de 5 pacientes, descobriu-se que estes haviam falecido. Em outros 2 casos constava o registro de óbito no sistema do hospital. Foi enviada correspondência (Apêndice I) para convite a participar do estudo para 15 pessoas, com as quais não se conseguiu contato telefônico devido ao cadastro desatualizado no sistema. Quatro responderam à correspondência, entrando em contato com a pesquisadora. Em relação aos que não responderam, foi feita nova tentativa de contato a partir das Unidades Básicas de Saúde, assim como foi feito em relação aos

participantes da lista inicial que não tinham número de telefone ou endereço completo. Somando-se esses dois subgrupos, conseguiu-se contato com 4 pacientes. Não foi possível o contato com 22 pessoas devido à indisponibilidade de referências. Em um segundo momento, conseguiu-se acessar quatro pacientes durante consulta em ambulatório do CENEP-HC/UFPR, sendo que em dois casos foram os primeiros atendimentos neste local. Com outras oito pessoas, que já tinham registro no hospital, o contato inicial foi feito a partir de outros meios: três a partir da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, um através da equipe do abrigo onde mora, três por encaminhamento de médicos externos ao CHC/UFPR e um por médico de outro serviço do CHC/UFPR. (Figura 1).

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES AO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS, 2015-2017

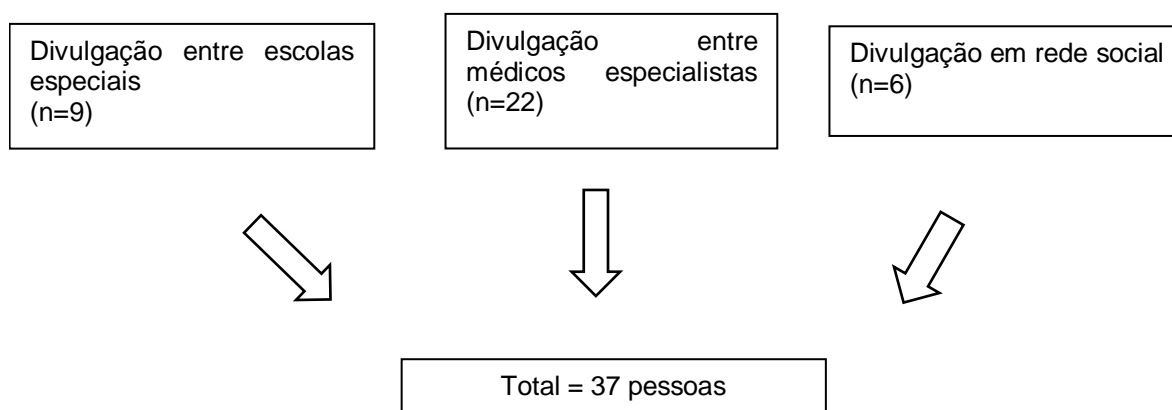


FONTE: O autor (2017)

NOTA: CET = Complexo da Esclerose Tuberosa; UBS = Unidade Básica de Saúde

Em relação às pessoas atendidas por outros serviços da área de saúde e educação, inicialmente foi realizada a divulgação da pesquisa através de e-mails enviados às escolas da modalidade de educação especial dos estados do Paraná e Santa Catarina e a partir dessa iniciativa foram encaminhados 9 alunos. Foram enviados e-mails também para médicos especialistas em neurologia e dermatologia e com isso 22 pessoas foram indicadas para a pesquisa. Além disso, foi feita divulgação através de uma rede social e a partir deste meio 6 famílias entraram em contato. (Figura 2).

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE RECRUTAMENTO DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA DE SERVIÇOS EXTERNOS AO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS, 2015-2017

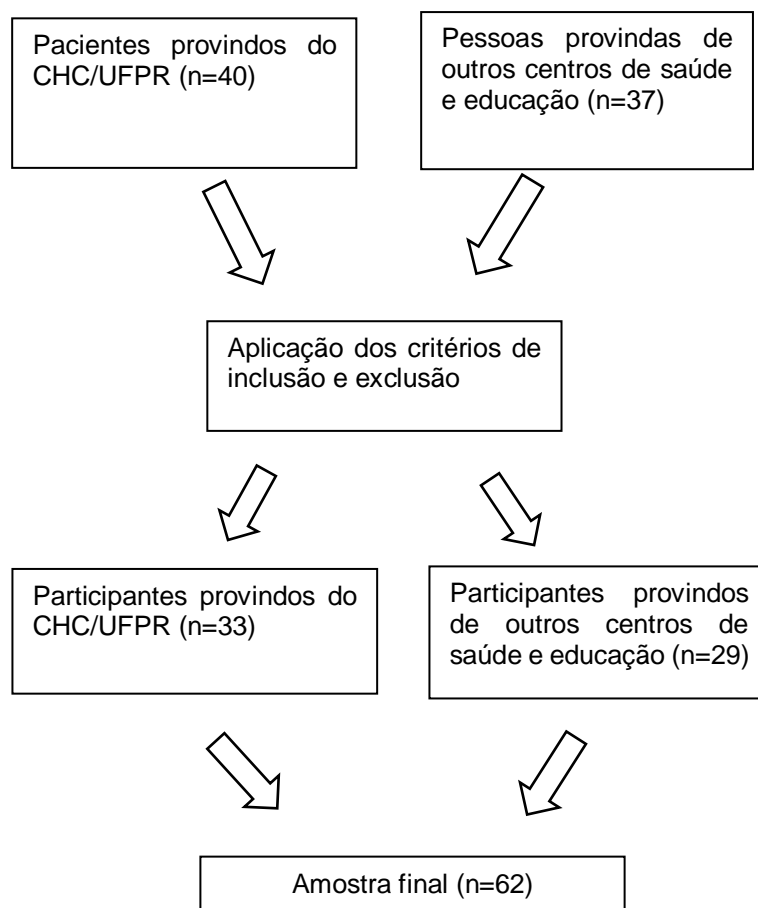


FONTE: O autor (2017)

Devido ao fato do CET caracterizar-se por uma doença rara, o recrutamento de uma amostra significativa de pessoas dentro de uma faixa de idade específica dificultaria a obtenção de dados para a compreensão das características da doença. Diante disso, e com o objetivo de realizar um estudo que trouxesse dados relevantes à população brasileira, o presente estudo buscou avaliar pessoas diagnosticadas com CET de diferentes idades, desde a primeira infância à idade adulta, resultando em uma população de estudo que varia grandemente em idade.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão à população fonte, foi obtida a população de estudo de 62 participantes. (Figura 3).

FIGURA 3 – COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA FINAL DA PESQUISA POR PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PROVINDAS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS E DE OUTROS SERVIÇOS DE SAÚDE E EDUCAÇÃO, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: CHC/UFPR = Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

3.8 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

Todas as pessoas que concordaram em participar da pesquisa e selecionadas a partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram convidadas, tratando-se, portanto, de uma amostra não probabilística de conveniência.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.9.1 Variáveis demográficas

- Dados do participante e familiares: foram coletados nome completo, data de nascimento, sexo, local de residência, se estava matriculado em instituição de ensino e qual, histórico de gestação, parto e desenvolvimento neuropsicomotor e idade e escolaridade dos pais. Estes dados foram coletados a partir de entrevista de anamnese (Apêndice II).

3.9.2 Variáveis clínicas

- Histórico médico do participante: idade de diagnóstico, sintomas iniciais do CET, tempo decorrido entre início dos sintomas e realização do diagnóstico, histórico familiar para CET, história de crises epiléticas, presença de alterações clínicas, uso de medicações e resultados de exames previamente realizados. Estes dados foram coletados a partir da entrevista de anamnese médica (Anexo I) e análise de prontuário, quando possível.

3.9.3 Variáveis neuropsicológicas

Foram organizados protocolos para avaliação padrão compostos por instrumentos que buscaram avaliar o desempenho intelectual, diferentes funções cognitivas e aspectos comportamentais, emocionais e neuropsiquiátricos. Cada protocolo foi aplicado de acordo com a faixa etária dos participantes. A apresentação dos instrumentos que compõe os protocolos foi feita a partir da funcionalidade de cada um, ou seja, a partir das variáveis que cada um busca avaliar.

1º protocolo - aplicado a participantes com idade entre 3 anos e 5 anos e 11 meses.

- Comportamentos, emoções e aspectos neuropsiquiátricos: *Child Behavior Checklist for Ages – 11/2-5 anos (CBCL1)*.

- Indicativos do transtorno do neurodesenvolvimento TEA: *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008).
 - Inteligência não-verbal: Teste Não-Verbal de Inteligência SON-R 2^{1/2}-7 [a] (TELLEGEN *et al.*, 2015).
 - Percepção visual, memória visual de curto prazo e etapas de atenção, decodificação, armazenamento e evocação espontânea da memória visual de longo prazo: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas (Teste da Figura de Rey) (OLIVEIRA; RIGONI, 2010).
- 2º protocolo - aplicado a participantes com idade entre 6 anos e 16 anos e 11 meses.
- Comportamentos, emoções e aspectos neuropsiquiátricos: *Child Behavior Checklist* para 6-18 anos (CBCL2), *Youth Self-Report* (YSR)
 - Indicativos do transtorno do neurodesenvolvimento TEA: *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) (PEREIRA; RIESGO; WAGNER, 2008)
 - Desempenho cognitivo global, compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento e memória operacional, principalmente os componentes alça fonológica, executivo central e *Buffer* episódico. Outras funções avaliadas, a partir dos subtestes são, categorização verbal, raciocínio verbal, memória de longo prazo (etapas de armazenamento e evocação espontânea), habilidade visuoespacial, raciocínio lógico abstrato, percepção visual e raciocínio numérico: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – Quarta Edição (WISC-IV) (WECHSLER, 2013).
 - Percepção visual, memória visual de curto prazo e etapas de atenção, decodificação, armazenamento e evocação espontânea da memória visual de longo prazo: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas (Teste da Figura de Rey) (OLIVEIRA; RIGONI, 2010).
 - Curva de aprendizagem, memória verbal de curto prazo e etapas de atenção, decodificação, armazenamento e evocação espontânea e por reconhecimento, da memória verbal de longo prazo: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2000).
 - Atenção concentrada, atenção dividida e atenção alternada: Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA) (RUEDA, 2013).
 - Flexibilidade cognitiva: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (CUNHA *et al.*, 2005).

3º protocolo - aplicado a participantes com idade entre 17 anos e 38 anos e 2 meses.

- Comportamentos, emoções e aspectos neuropsiquiátricos: *Child Behavior Checklist* para 6-18 anos (CBCL2), *Youth Self-Report* (YSR), *Adult Self-Report* (ASR) (ACHENBACH; RESCORLA, 2001).
- Desempenho cognitivo global, compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento e memória operacional, principalmente os componentes alça fonológica, executivo central e *Buffer* episódico. Outras funções avaliadas, a partir dos subtestes são, categorização verbal, raciocínio verbal, memória de longo prazo (etapas de armazenamento e evocação espontânea), habilidade visuoespacial, raciocínio lógico abstrato, percepção visual e raciocínio numérico: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – Terceira Edição (WAIS-III) (WECHSLER, 2004).
- Percepção visual, memória visual de curto prazo e etapas de atenção, decodificação, armazenamento e evocação espontânea da memória visual de longo prazo: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas (Teste da Figura de Rey) (OLIVEIRA; RIGONI, 2010).
- Curva de aprendizagem, memória verbal de curto prazo e etapas de atenção, decodificação, armazenamento e evocação espontânea e por reconhecimento, da memória verbal de longo prazo: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2000).
- Atenção concentrada, atenção dividida e atenção alternada: Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA) (RUEDA, 2013).
- Flexibilidade cognitiva: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (CUNHA *et al.*, 2005).

Para apresentação dos resultados foram utilizados, das Escalas Wechsler, os pontos ponderados e classificações (inferior, médio inferior, médio, médio superior e superior) dos subtestes e os valores de QI dos índices. Como há diferença entre as escalas para criança e adultos, quanto aos subtestes e índices, foram utilizados para avaliação dos resultados somente aqueles em comum entre os dois instrumentos. O QI total obtido, para a análise de dados, foi agrupado nas seguintes categorias: deficiência intelectual, limítrofe, média (médio inferior, médio e médio superior) e acima da média (média superior, superior e muito superior). No que se refere à BPA, foram utilizados os resultados brutos da atenção geral, atenção concentrada, atenção dividida e atenção alternada e as classificações agrupadas em abaixo da média

(inferior), média (médio inferior, médio e médio superior) e acima da média (superior). No Teste da Figura de Rey foram utilizados os escores brutos das três etapas e as classificações das etapas de cópia e memória de curto prazo, agrupadas em abaixo da média (inferior à média), média (médio inferior, média, médio superior) e acima da média (superior). Em relação ao Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) foram utilizados os escores brutos de cada lista. No que se refere ao Teste Wisconsin de Classificação de Cartas foram utilizados para a análise descritiva os escores ponderados das categorias: número total de respostas corretas, número total de erros, total de erros perseverativos e número de categorias completadas. Foram utilizadas, também, as classificações, agrupadas em abaixo da média (gravemente comprometido, moderado a gravemente comprometido, moderadamente comprometido, leve a moderadamente comprometido, levemente comprometido e abaixo da média), média e acima da média, das categorias número total de erros e total de erros perseverativos. Para a estatística inferencial, foi utilizado o escore ponderado do número de erros perseverativos. Quanto aos questionários *CBCL1*, *CBCL2*, *YSR*, *ASR* e *CARS*, foram usadas as classificações dos escores.

Nos casos em que o participante não respondeu à avaliação padrão, por apresentar dificuldades cognitivas significativas, foi administrada com os familiares a Escala Vineland de Comportamento Adaptativo (SPARROW; BALLA; CICCHETTI, 1984). Os resultados desta escala foram utilizados na análise descritiva.

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

a) Levantamento do registro de pessoas com diagnóstico de CET avaliados e acompanhados no CHC/UFPR e em demais locais das áreas de saúde e educação. O convite para participação na pesquisa do público externo foi feito a partir da divulgação em meios de comunicação, quais sejam, redes sociais e correio eletrônico. A divulgação foi feita contemplando os seguintes tópicos: 1) breve explanação do objetivo da pesquisa; 2) breve explanação dos procedimentos a serem realizados; 3) esclarecimento em relação ao participante não receber pagamento para participação na pesquisa; 4) esclarecimento sobre a participação ser voluntária; 5) e-mail e telefone da pesquisadora responsável para agendamento da avaliação (Apêndice III). O primeiro contato foi feito pela pessoa ou responsável interessado em participar da

pesquisa, através de contato telefônico ou via e-mail - ambas informações foram disponibilizadas nos anúncios realizados. Para a população pertencente ao CHC/UFPR, foi feito contato com os pacientes e/ou responsáveis, com convite para participação na pesquisa. Foi feita explicação sobre os objetivos e métodos do estudo. Os responsáveis ou pessoas adultas que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice IV). Além disso, os participantes entre 12 e 18 anos que concordaram em participar assinaram o Termo de Assentimento (Apêndice V).

b) Análise dos prontuários. Realizada nos casos em que foi possível o acesso. Quando não foi possível ou se faltaram informações quando este foi revisado, as informações foram complementadas a partir de entrevistas com o participante da pesquisa e/ou responsável.

c) Avaliação Neuropsicológica dos participantes da pesquisa. Foi organizada de dois modos: 1) avaliação padrão composta por testes para avaliação do desempenho cognitivo global e de funções cognitivas específicas, a partir de instrumentos adequados para cada idade; 2) questionário para avaliação do comportamento adaptativo, respondido a partir da observação clínica e da entrevista com responsáveis, nos casos em que o participante não respondeu à avaliação padrão, por incompreensão das tarefas ou ausência de linguagem expressiva. As avaliações foram realizadas na sala de atendimento destinada à neuropsicologia, no CENEP-CHC/UFPR. Os participantes moradores de Curitiba e região metropolitana foram avaliados em dois ou três dias, quando era necessário interromper a avaliação ou quando não havia tempo hábil para finalizá-la em um único dia. Os participantes provindos de outras localidades foram avaliados em um dia, devido às dificuldades de deslocamento para retorno ao CENEP-CHC/UFPR, em um curto período de tempo. Após correção da avaliação, foi elaborado relatório com descrição dos resultados que foram entregues para a família e para a escola, nos casos em que o participante estava inserido no sistema de ensino. Nos casos em que foi necessário, o participante foi encaminhado para realizar acompanhamento psicológico no Centro de Psicologia Aplicada da Universidade Federal do Paraná.

d) Análise dos dados, organização e discussão a partir de estudos já realizados, para que então os resultados obtidos com a pesquisa sejam publicados à comunidade científica e à população geral.

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

A coleta dos dados do participante e familiares e a avaliação dos aspectos comportamentais e do desenvolvimento cognitivo, foram feitas exclusivamente pela pesquisadora. Os dados de histórico médico foram coletados pela pesquisadora e pelo orientador em entrevista conjunta com a família e análise de exames e prontuários. Todos os dados coletados foram registrados nos protocolos de coleta de dados e posteriormente foram passados para planilha no programa Excel (*Microsoft®*). Em seguida, foram transferidos para o programa *Statistica 7*.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em um primeiro momento foi realizada análise descritiva dos dados. A partir de dados brutos e ponderados obteve-se os valores de média, desvio-padrão, mediana e valores mínimos e máximos. A partir das classificações ou ocorrência de um evento foram obtidos os valores de frequência.

Em seguida foi realizada a análise estatística inferencial. Primeiramente foi feita a matriz de correlação linear entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes quantitativas, para identificação de variáveis com baixa correlação e que provavelmente já não entrariam no modelo de regressão linear múltipla, escolhido como método para a análise estatística. De acordo com Giolo (2013), em livro publicado pela Universidade Federal do Paraná, a regressão linear múltipla consiste em verificar o efeito de um conjunto de variáveis independentes sobre uma variável dependente. O ajuste de um modelo de regressão exige que sejam atendidos alguns pressupostos, sendo eles: 1) os resíduos precisam ser independentes; 2) identicamente distribuídos, ou seja, devem seguir distribuição normal; 3) com média zero e variância comum (homocedasticidade) (GIOLO, 2003). Devido a isso, após ser encontrado o modelo ajustado para cada variável dependente, foi realizada a análise de resíduos, análise gráfica comumente utilizada para se fazer o diagnóstico do modelo e que também se faz importante para a identificação de *outliers*. Ressalta-se que, na presente pesquisa, os *outliers* não foram retirados da análise estatística, pois

representavam dados verdadeiros, não apontando nenhum erro e por serem importantes para caracterização da amostra.

Para obtenção das estimativas dos parâmetros betas (β) na análise de regressão linear múltipla, utiliza-se o método dos Mínimos Quadrados Ordinários (GIOLO, 2003; YAN; SU, 2009). Devem sempre ser incluídas no modelo variáveis independentes que têm importância na explicação da resposta. As hipóteses para testar a significância de um coeficiente individual de regressão são: $H_0: \beta = 0$ e $H_1: \beta \neq 0$. Se H_0 for rejeitada tem-se o indicativo de que a variável independente contribui para a explicação da variável dependente e pode ser mantida no modelo (GIOLO, 2003). É o p valor que indicará se H_0 foi ou não rejeitada. No presente estudo considerou-se como significativos valores de $p \leq 0,05$.

Durante as regressões lineares múltiplas realizadas, obteve-se também o coeficiente de determinação múltiplo (R^2), que mede a proporcional redução da variabilidade da variável dependente obtida pela introdução de um conjunto de variáveis independentes no modelo (GIOLO, 2003). Esta medida é útil para ajudar a verificar o quanto o modelo ficou ajustado aos dados.

O poder de teste, que determina a probabilidade de obter resultados significativos no presente estudo, foi conduzido baseando-se nas orientações sugeridas por Cohen *et al.* (2003). De acordo com os autores, k é igual ao número total de variáveis inseridas no modelo de regressão. A amostra (n), do presente estudo, foi composta por 62 participantes. Usou-se o efeito médio sugerido de 0,15 (f^2), para todas as análises. A fórmula utilizada foi: $L = f^2 (n - k - 1)$ (COHEN *et al.*, 2003, p.92). (Figura 1).

QUADRO 2 - RESULTADOS DOS CÁLCULOS DO PODER DE TESTE ORGANIZADOS DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS DEPENDENTES UTILIZADAS NAS ANÁLISES DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA

VARIÁVEIS DEPENDENTES	RESULTADO
QI total, QI compreensão verbal e QI velocidade de processamento	$L = 0,15 (62 - 7 - 1) = 8,10$ Poder de teste entre 0,50 e 0,60
QI memória operacional e QI organização perceptual	$L = 0,15 (62 - 6 - 1) = 8,25$ Poder de teste entre 0,50 e 0,60

FONTE: O autor (2017)

NOTA: $n=62$; $\alpha=0,05$

Foi encontrado, no presente estudo, poder de teste entre 0,50 e 0,60 ($\alpha=0,05$), para todas as análises realizadas, sugerindo 50% a 60% de chance de obter

resultados significativos (COHEN *et al.*, 2003, Tabela E.2). Ressalta-se que a presente pesquisa teve um caráter exploratório e, portanto, foram inseridas nos modelos variáveis clínicas e neuropsicológicas, buscando-se compreender quais apresentam indicativos de efeitos mais significativos sobre domínios do desenvolvimento cognitivo. A partir desse procedimento, estudos futuros visarão análises mais aprofundadas, com a seleção apurada de variáveis que demonstraram indícios de terem uma relação forte ou moderada com as variáveis dependentes relacionadas ao perfil neuropsicológico.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, com o parecer número 1.159.537 (Anexo II). Todos os participantes adultos e os responsáveis pelos participantes menores de 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e todos os participantes entre 12 e 18 anos assinaram o Termo de Assentimento.

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi conduzida de acordo com todas as normas éticas e de acordo com os termos do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Foi respeitado o compromisso de produção de manuscritos para publicação.

3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, INSTITUIÇÕES E PROFISSIONAIS PARTICIPANTES

A presente pesquisa foi fomentada pela Capes, a partir de bolsa auxílio fornecida à pesquisadora principal. Agradece-se à equipe do CENEP-CHC/UFPR, onde foi realizado o estudo, pela contribuição à pesquisa, principalmente às secretárias, à assistente social e à equipe de enfermagem. Agradecimento à equipe da Prof. Dra Luciana Amaral Haddad pelo estudo genético.

Todos os gastos referentes à pesquisa foram de responsabilidade da pesquisadora.

4 RESULTADOS

Com o intuito de traçar o perfil neuropsicológico, a sessão de caracterização da amostra abordará aspectos clínicos, demográficos e neuropsicológicos da amostra através de medidas de centralidade e variância. Para verificar possíveis relações entre variáveis, foram utilizados procedimentos estatísticos inferenciais que serão apresentados posteriormente.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Constituíram a amostra do estudo 62 pessoas com diagnóstico de CET, 36 (58,1%) do sexo masculino, com mediana de idade de 180,0 (41,0 - 458,0) meses, equivalente à faixa etária de 3 anos e 5 meses a 38 anos e 2 meses. Identificou-se história familiar positiva para CET em 7 (11,3%) casos, que incluíam dois pares de gêmeos, ambos univitelinos. Foram encontradas duas histórias positivas da doença na mãe e duas no pai, sendo uma delas referente a um dos pares de gêmeos. Foi obtido o resultado do estudo genético de 13 participantes, todos com mutação em *TSC2*. A mediana de idade de início dos primeiros sintomas que levaram a buscar o médico foi de 6,0 (0,0 – 108,0) meses, sendo que as crises epiléticas foram os sintomas que mais frequentemente levaram à avaliação médica (72,1%), seguida da presença de manchas hipocrômicas (11,5%) e da identificação de rabdomiomas cardíacos em ultrassonografia intraútero (4,9%). A mediana de idade do diagnóstico foi de 24,0 (0,0 – 360,0) meses e a mediana do tempo entre a idade de diagnóstico e a realização da presente avaliação de 112,0 (17,0 – 382,0) meses. Para a avaliação das características descritas acima foi excluído um participante cujas informações sobre histórico do diagnóstico não puderem ser obtidas, por ausência de dados sobre história pregressa.

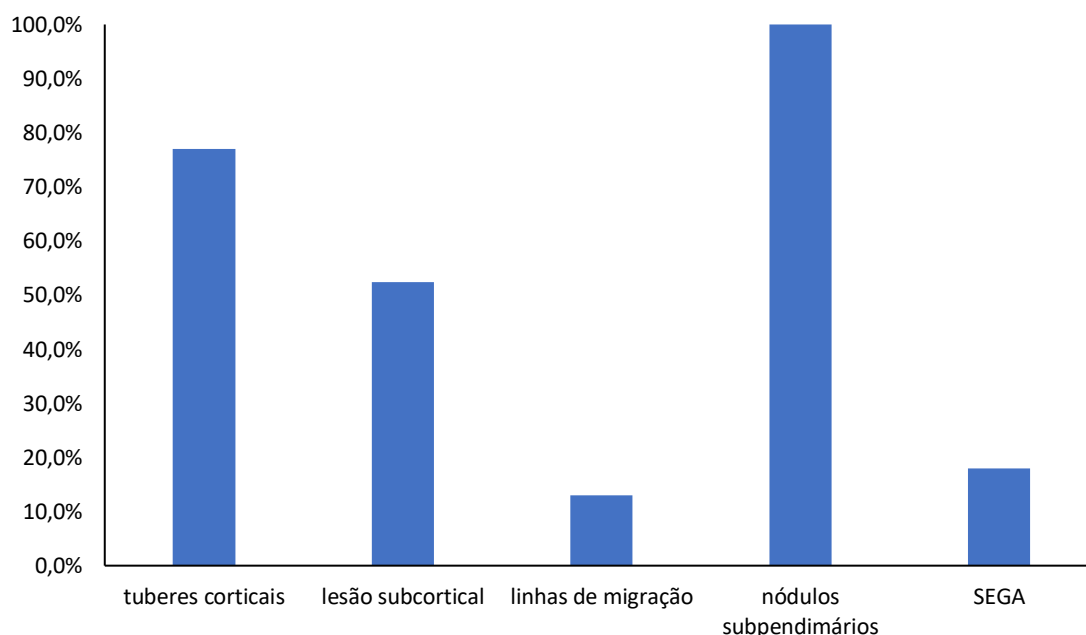
Dos 62 participantes da pesquisa, 56 (90,3%) apresentaram histórico de epilepsia. A mediana de idade de início das crises epiléticas foi de 6,0 (0,0 – 144,0) meses. Para obtenção dessas medidas um paciente foi excluído, pois os familiares não sabiam informar com precisão a data de início das crises epiléticas e do seu

controle. Dos 56 participantes com relato de crises epilépticas, 38 (67,8%) relataram que estas encontravam-se controladas no momento da avaliação.

Quanto aos tipos de crise epiléptica, 14 (25,0%) participantes apresentavam crises parciais simples, 3 (5,3%) parciais complexas, 16 (28,6%) crises generalizadas e 11 (19,6%) crises parciais com generalização secundária. Dentre esses, estão 16 participantes que apresentaram inicialmente espasmos infantis. No total, 25 (44,6%) tinham histórico de Síndrome de West.

No que se refere às lesões neurológicas, 61 (98,4%) participantes apresentaram resultados de exames de imagem, Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética de Crânio, ou tinham os resultados passíveis de acesso no sistema do hospital. Destes, 47 (77,0%) tinham túberes corticais, 32 (52,4%) tinham lesão subcortical, todos (100,0%) tinham nódulos subependimários, 8 (13,0%) tinham linhas de migração e 11 (18,0%) tinham *SEGA*. (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ACHADOS DE IMAGEM DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015- 2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: *SEGA* = astrocitoma subependimário de células gigantes; n = 61

Foram obtidos dados referentes às lesões em diferentes órgãos, uma vez que esse padrão de acometimento faz parte do complexo. As lesões dermatológicas foram avaliadas no dia do atendimento, em todos os participantes, e as demais lesões foram

avaliadas conforme os resultados de exames apresentados pelo participante ou familiares. (Tabela 1).

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE LESÕES CARACTERÍSTICAS DO COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA NOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA, 2015- 2017

LESÃO	n (%)
Máculas hipomelanóticas (n=62)	60 (96,8%)
Angiofibromas faciais (n=62)	52 (83,9%)
Placas de Shagreen (n=62)	26 (41,9%)
Lesão tipo confete (n=62)	22 (35,5%)
Angiomiolipomas (n=50)	22 (44,0%)
Fibroma ungueal (n=62)	19 (30,6%)
Placa cefálica fibrosa (n=62)	17 (27,4%)
Rabdomioma cardíaco (n=48)	17 (35,4%)
Poliose (n=62)	15 (24,2%)
Cistos renais (n=50)	10 (20,0%)
Hamartomas de retina (n=37)	7 (19,4%)
Acromia de retina (n=37)	1 (2,7%)

FONTE: O autor

NOTA: LAM = Linfangioleiomiomatose

Dados em relação aos acompanhamentos médicos e multidisciplinares realizados pelos participantes, no momento da avaliação, são apresentados na Tabela 2. O acompanhamento junto ao urologista foi mais frequente entre os adolescentes e adultos (87,5%), assim como o acompanhamento dermatológico (77,8%), odontológico (71,4%) e psicológico (64,3%). O acompanhamento com terapeuta ocupacional foi mais frequente em crianças (100,0%), assim como os acompanhamentos com fisioterapeuta (92,8%), fonoaudiólogo (66,7%) e oftalmologista (62,5%). Os acompanhamentos com cardiologista, nefrologista e psicopedagogo tiveram frequências semelhantes entre crianças, adolescentes e adultos. Os demais atendimentos foram observados com frequências pequenas, não permitindo comparações.

TABELA 2 – ACOMPANHAMENTOS REALIZADOS PELAS PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA PERTENCENTES À AMOSTRA DA PESQUISA, 2015- 2017

PROFISSIONAL	n (%)
Neurologista	52 (83,9%)
Dermatologista	18 (29,0%)
Oftalmologista	16 (25,8%)
Fonoaudiólogo	15 (24,2%)
Psicólogo	14 (22,5%)
Fisioterapeuta	14 (22,5%)
Cardiologista	10 (16,1%)
Urologista	8 (12,9%)
Odontologista	7 (11,3%)
Nefrologista	6 (9,7%)
Terapeuta ocupacional	6 (9,7%)
Psicopedagogo	5 (8,1%)
Psiquiatra	5 (8,1%)
Geneticista	4 (6,4%)
Neurocirurgião	2 (3,2%)
Pneumologista	1 (1,6%)

FONTE: O autor (2017)

4.1.1 Perfil neuropsicológico

Trinta e nove participantes (61,3%) responderam à avaliação padrão, composta por diferentes instrumentos com o objetivo de compreender o desenvolvimento cognitivo. Os demais foram avaliados a partir da Escala Vineland de Comportamento Adaptativo. Devido à variação na faixa etária, foi observada também variação nos níveis de escolaridade. (Tabela 3).

TABELA 3 – ESCOLARIDADE DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015- 2017

NÍVEIS DE ESCOLARIDADE	n (%)
Educação infantil regular	9 (14,5%)
Ensino fundamental regular	16 (25,8%)
Ensino médio regular	10 (16,1%)
EJA	2 (3,2%)
Ensino superior	4 (6,4%)
Pós-Graduação	1 (1,6%)
Educação especial	20 (32,2%)

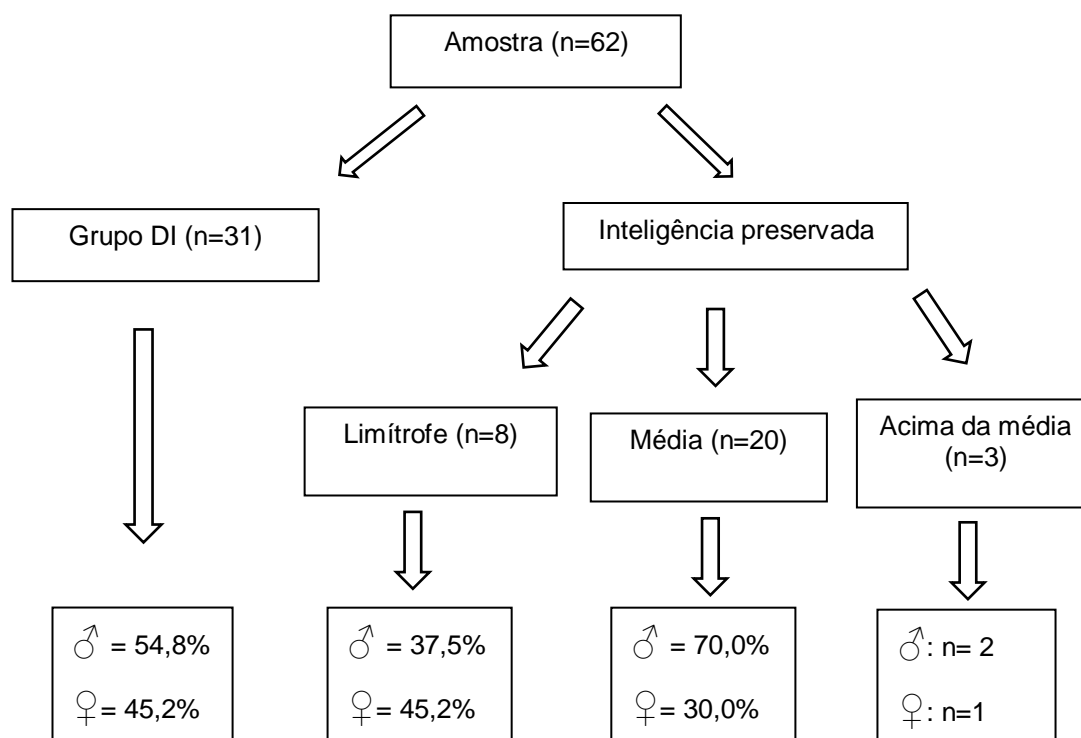
FONTE: O autor (2017)

NOTA: EJA = Ensino de Jovens e Adultos

Da amostra total, 31 (50,0%) participantes apresentaram desempenho cognitivo global compatível com DI, avaliada pela obtenção de QI total menor do que 69 nas Escalas Wechsler ou a partir da não resposta às Escalas Wechsler e consequente avaliação pela Escala Vineland de Comportamento Adaptativo. Destaca-se que não foi feito o diagnóstico definitivo de DI em nenhum dos casos, pois foi realizada somente a avaliação das funções intelectuais ou a avaliação das funções adaptativas e não as duas, como seria necessário para o diagnóstico definitivo. Oito (12,9%) participantes obtiveram classificação limítrofe nas Escalas Wechsler, compatível com QI total entre 70 e 79. Vinte participantes (32,2%) apresentaram QI total na média, com valores entre 80 e 119 e 3 (4,8%) obtiveram resultado acima da média, com QI total acima de 120. (Figura 4). Entre os participantes que responderam a avaliação padrão, trinta e seis foram avaliados pelas Escalas Wechsler e três pelo teste SON-R.

Além do desempenho cognitivo global, foram estudados os demais índices das Escalas Wechsler e dados em relação às funções cognitivas específicas. Os resultados são apresentados em termos de medidas de centralidade e variância na Tabela 4 e em termos de classificação, para os instrumentos que avaliaram funções cognitivas específicas e que apresentavam a classificação normativa, na Tabela 5.

FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA DE ACORDO COM O DESEMPENHO COGNITIVO GLOBAL, 2015- 2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: DI = Deficiência Intelectual

TABELA 4 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PADRÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015- 2017

(continua)

ESCALAS WECHSLER (n=36)	ÍNDICES	MÉDIAS DO ESCORE PONDERADO
	QI total	81,7 ± 17,6
	Índice de Compreensão Verbal	83,8 ± 15,5
	Índice de Organização Perceptual	86,5 ± 16,5
	Índice de Memória Operacional	79,9 ± 18,1
	Índice de Velocidade de Processamento	87,8 ± 18,5
SON-R (n=3)	ÍNDICES	MÉDIAS DA PONTUAÇÃO
	QI total	116,3 ± 17,8
	EB Escala de Raciocínio	109,0 ± 12,2
	EB Escala de Execução	120,0 ± 25,2
TESTE DA FIGURA DE REY (n=33)	ÍNDICES	MEDIANAS DOS ESCORES BRUTO
	Cópia	20,0 (1,5 – 34,0)
	Memória de curto prazo	8,0 (0,5 – 60,0)
	Memória de longo prazo	7,5 (0,5 – 16,0)

TABELA 4 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO PADRÃO DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015- 2017

(conclusão)		
RAVLT (n=30)	ÍNDICES	MÉDIAS DO NÚMERO DE PALAVRAS
	Lista A1	6,0 ± 2,2
	Lista A2	8,4 ± 2,0
	Lista A3	8,8 ± 3,2
	Lista A4	9,5 ± 2,9
	Lista A5	9,8 ± 3,1
	Lista A6	9,0 ± 2,4
	Lista A7	8,1 ± 3,1
BPA (n=27)	ÍNDICES	MEDIANAS DOS ESCORES BRUTOS
	Atenção geral	171,0 (25,0 – 313,0)
	Atenção concentrada	61,0 (9,0 – 118,0)
	Atenção dividida	50,0 (-22,0 – 109,0)
	Atenção alternada	64,0 (30,0 – 113,0)
WISCONSIN (n=20)	ÍNDICES	MÉDIAS DA PONTUAÇÃO PONDERADA
	Total correto	60,1 ± 20,3
	Total de erros	79,3 ± 15,7
	Erros perseverativos	76,2 ± 20,2
	Número de categorias completadas	2,9 ± 1,9

FONTE: O autor (2017)

NOTA: QI = Quociente de Inteligência; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey;
BPA = Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção.

TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DE INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017

(continua)				
	ÍNDICES	ABAIXO DA MÉDIA n (%)	MÉDIA n (%)	ACIMA DA MÉDIA n (%)
TESTE DA FIGURA DE REY (n=33)	Cópia	25 (75,7%)	7 (21,2%)	1 (3,0%)
	Memória de curto prazo	27 (81,8%)	6 (18,2%)	-
BPA (n=27)	Atenção geral	14 (51,8%)	10 (37,0%)	3 (11,1%)
	Atenção concentrada	17 (63,0%)	7 (25,9%)	3 (11,1%)
	Atenção dividida	15 (55,5%)	8 (29,6%)	4 (14,8%)
	Atenção alternada	13 (48,1%)	11 (40,7%)	3 (11,1%)

TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DE INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017

				(conclusão)
	ÍNDICES	ABAIXO DA MÉDIA n (%)	MÉDIA n (%)	ACIMA DA MÉDIA n (%)
WISCONSIN (n=20)	Total de erros	15 (75,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)
	Erros perseverativos	15 (75,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)

FONTE: O autor (2017)

NOTA: BPA = Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção.

Como forma de contribuir para a compreensão acerca do desempenho dos participantes quanto às funções cognitivas específicas, utilizou-se a interpretação dos subtestes das Escalas Wechsler. Seus resultados são apresentados quanto às medidas de centralidade e variância obtidas a partir da pontuação ponderada, na Tabela 6, e quanto à classificação dessa pontuação, na Tabela 7.

TABELA 6 – RESULTADOS DOS SUBTESTES DAS ESCALAS WECHSLER, DA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017

SUBTESTE	MEDIANAS DA PONTUAÇÃO PONDERADA
Vocabulário	7,0 (4,0 – 16,0)
Código	8,0 (1,0 – 14,0)
Semelhanças	6,0 (2,0 – 14,0)
Cubos	7,0 (1,0 – 17,0)
Aritmética	6,0 (1,0 – 18,0)
Raciocínio Matricial	7,5 (2,0 – 18,0)
Dígitos	7,0 (1,0 – 17,0)
Informação	7,0 (2,0 – 16,0)
Procurar Símbolos	7,5 (1,0 – 15,0)
Completar Figuras	8,0 (2,0 – 14,0)
Sequência de Números e Letras	5,0 (1,0 – 16,0)

FONTE: O autor (2017)

NOTA: n=36

TABELA 7 – CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DOS SUBTESTES DAS ESCALAS WECHSLER, DA AMOSTRA DE PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015- 2017

SUBTESTE	INFERIOR	MÉDIO INFERIOR	MÉDIO	MÉDIO SUPERIOR	SUPERIOR
Vocabulário	47,2%	41,7%	2,8%	5,5%	2,8%
Código	34,3%	40,0%	5,7%	17,1%	2,8%
Semelhanças	52,8%	22,2%	5,5%	16,7%	2,8%
Cubos	44,4%	27,7%	11,1%	11,1%	5,5%
Aritmética	63,9%	22,2%	5,5%	2,8%	5,5%
Raciocínio Matricial	33,3%	36,1%	19,4%	5,5%	5,5%
Dígitos	41,7%	36,1%	8,3%	8,3%	5,5%
Informação	41,7%	41,7%	0,0%	8,3%	8,3%
Procurar Símbolos	38,9%	36,1%	2,8%	13,9%	8,3%
Completar Figuras	41,7%	36,1%	13,9%	5,5%	2,8%
Sequência de Números e Letras	55,5%	33,3%	2,8%	2,8%	5,5%

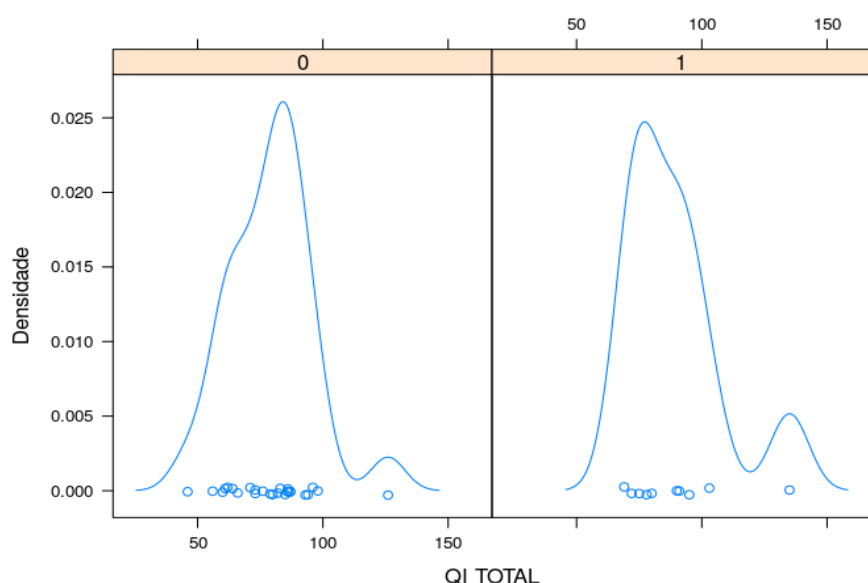
FONTE: O autor (2017)

NOTA: n=36

Trinta e dois (57,1%) participantes com histórico de crises epiléticas responderam à avaliação padrão. Sete (21,9%) apresentaram classificação de DI, 8 (25,0%) limítrofe, 15 (46,9%) na média e 2 (6,2%) acima da média. Destes trinta e dois, dez tinham diagnóstico de Síndrome de West. Devido ao pequeno número, essa variável não foi incluída na análise estatística inferencial, mas por ser um importante aspecto para compreensão do desenvolvimento cognitivo das pessoas com CET e por ser frequentemente descrito na literatura, optou-se por apresentar, especificamente, dados quanto a aspectos cognitivos dos participantes com esse diagnóstico, baseando-se nos valores de QI dos domínios avaliados pelas Escalas Wechsler. A descrição dos resultados é apresentada a partir de gráficos de densidade. Nos gráficos de 2 a 6 é possível observar a distribuição dos resultados do QI total, QI do índice de compreensão verbal, QI do índice de organização perceptual, QI do índice de memória operacional e QI do índice de velocidade de processamento nos grupos sem diagnóstico de Síndrome de West (0) e com diagnóstico de Síndrome de West (1).

Especificamente com relação ao QI total é possível observar distribuição semelhante dos resultados dos grupos com e sem diagnóstico de Síndrome de West, com a maior parte dos resultados entre os valores 50 e 100. Em ambos os grupos, observa-se a presença de pontos discrepantes à esquerda do gráfico. (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA TOTAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017

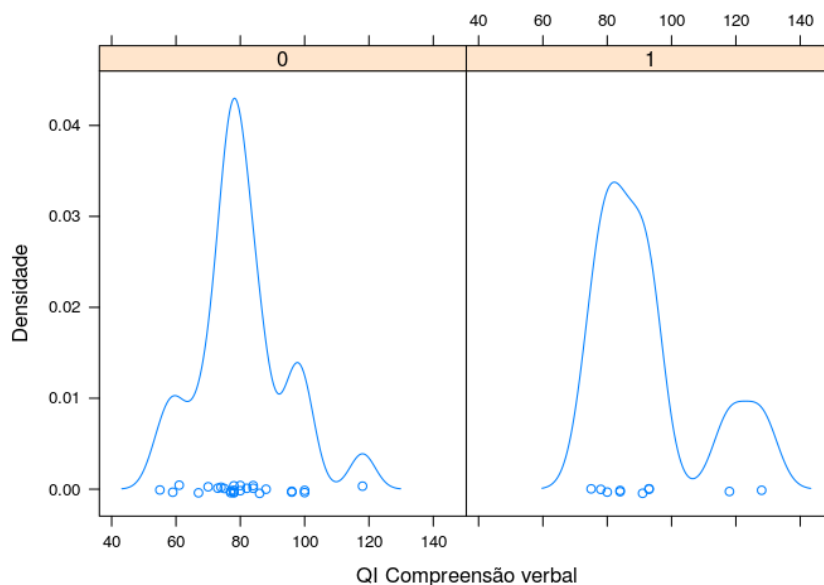


FONTE: O autor (2017)

NOTA: 0 = sem Síndrome de West (n=29); 1 = com Síndrome de West (n=10); QI = Quociente de Inteligência

Quanto ao QI do índice de compreensão verbal observa-se que os resultados se concentram entre 60 e 100, nos dois grupos. (Gráfico 3). No que se refere aos resultados do QI do índice de organização perceptual, concentram-se no intervalo de 50 a 100, em ambos os grupos. (Gráfico 4). Os valores de QI do índice de memória operacional, por sua vez, concentram-se entre 40 e 100 (Gráfico 5), também nos dois grupos. Porém, ao contrário dos demais índices, os resultados do QI do índice de velocidade de processamento, da maior parte dos participantes com diagnóstico de Síndrome de West, concentram-se entre 60 e 80, ao passo que no grupo sem o diagnóstico concentram-se entre 80 e 100. (Gráfico 6).

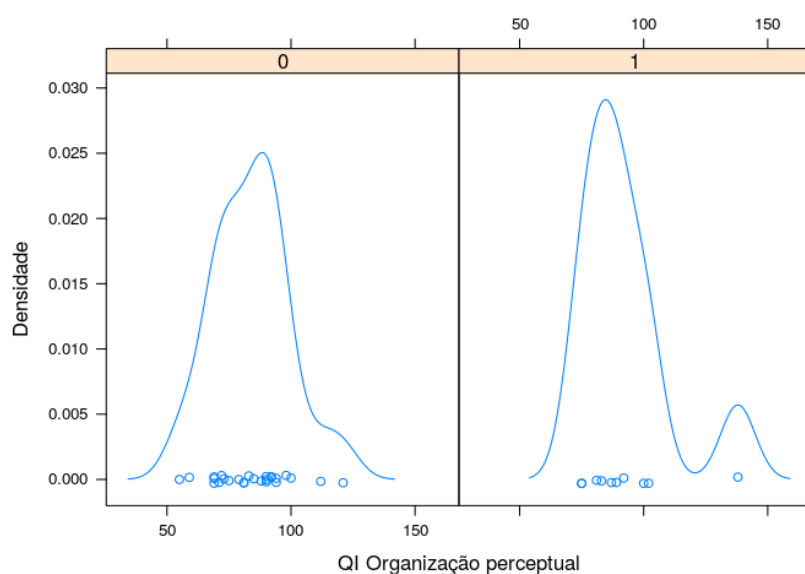
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: 0 = sem Síndrome de West (n=29); 1 = com Síndrome de West (n=10); QI = Quociente de Inteligência

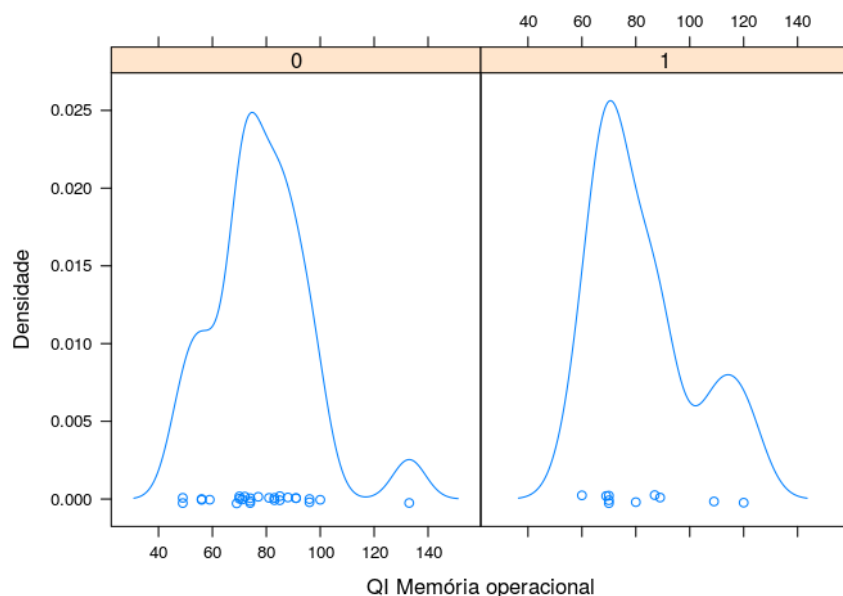
GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: 0 = sem Síndrome de West (n=29); 1 = com Síndrome de West (n=10); QI = Quociente de Inteligência

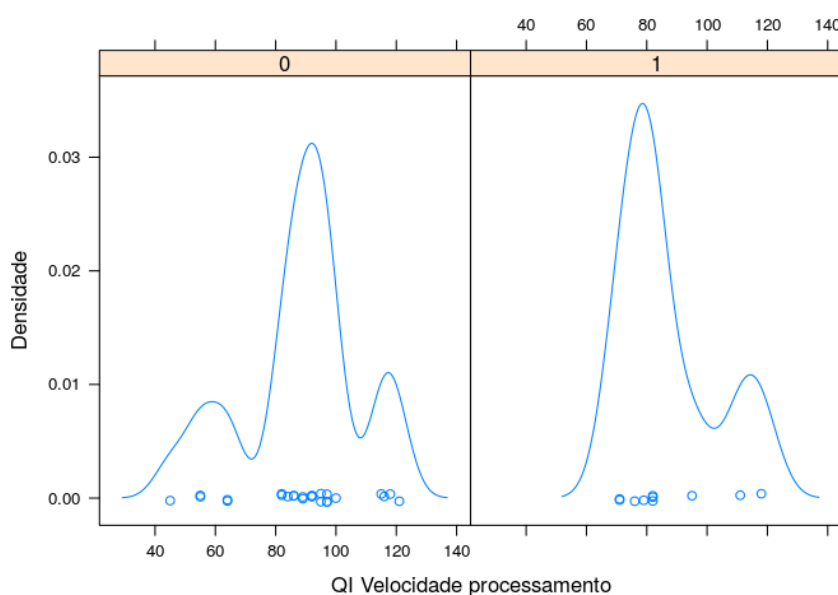
GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE MEMÓRIA OPERACIONAL DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: 0 = sem Síndrome de West (n=29); 1 = com Síndrome de West (n=10); QI = Quociente de Inteligência

GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DOS PARTICIPANTES COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA E SÍNDROME DE WEST, QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, COMPARADA AOS PARTICIPANTES SOMENTE COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

NOTA: 0 = sem Síndrome de West (n=29); 1 = com Síndrome de West (n=10); QI = Quociente de Inteligência

Vinte e três participantes, da amostra total, foram avaliados a partir da Escala Vineland de Comportamento Adaptativo, por não responderem à avaliação padrão. (Tabela 8).

TABELA 8 – RESULTADOS DA ESCALA VINELAND, APLICADA AOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE NÃO RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017

DOMÍNIOS	RESULTADOS	
	Média \pm DP	Mediana (Min. - Máx.)
<i>Standart Score</i> total	-	28,0 (20,0 – 61,0)
Comunicação	-	21,0 (3,0 – 52,0)
Comunicação receptiva	-	14,0 (2,0 – 22,0)
Comunicação expressiva	-	8,0 (1,0 – 31,0)
Comunicação escrita	-	0,0 (0,0 – 1,0)
Autonomia	-	33,0 (9,0 - 49,0)
Autonomia pessoal	-	29,0 (9,0 – 42,0)
Autonomia doméstica	-	1,0 (0,0 – 8,0)
Autonomia comunitária	-	1,0 (0,0 – 4,0)
Social	-	26,0 (8,0 – 54,0)
Relações interpessoais	19,9 \pm 6,4	-
Jogos e lazer	-	7,0 (0,0 – 18,0)
Regras sociais	-	0,0 (0,0 – 5,0)
Motor	34,5 \pm 11,2	-
Motor global	-	21,5 (5,0 – 32,0)
Motor fino	12,5 \pm 3,9	-

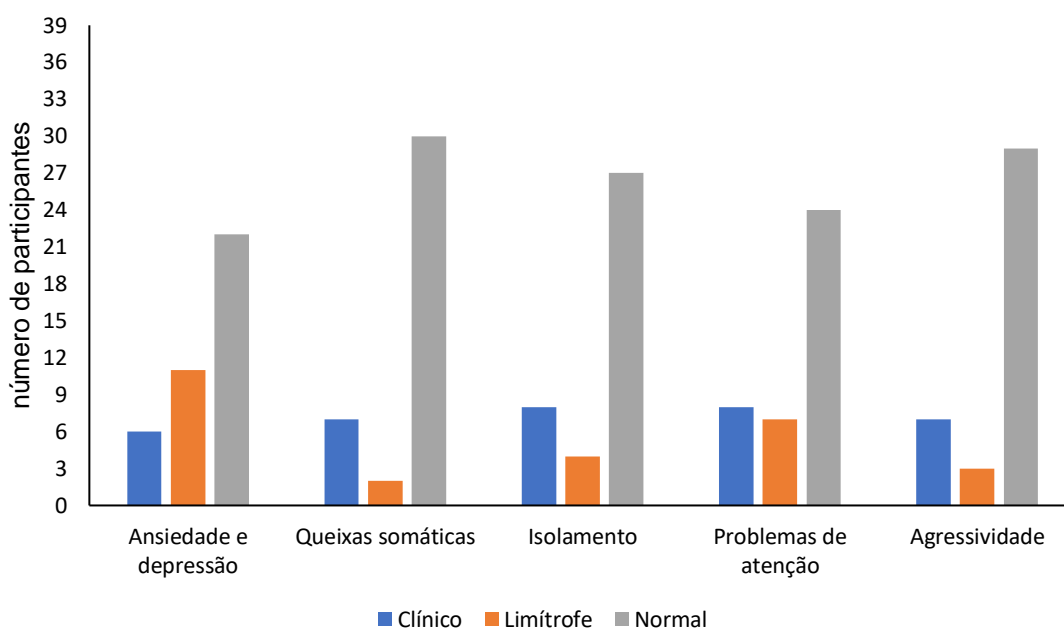
FONTE: O autor (2017)

NOTA: DP = Desvio-padrão; Min. = valores mínimos; Máx. = valores máximos

Quanto à avaliação de aspectos emocionais, comportamentais e neuropsiquiátricos, nove famílias responderam ao questionário *CBCL1*, 16 familiares responderam ao questionário *CBCL2*, 6 participantes responderam ao *YSR* e 14 participantes responderam ao questionário *ASR*. Os resultados das categorias

comuns aos questionários *CBCL1*, *CBCL2* e *ASR* foram agrupados e apresentados em valores absolutos que representam o número de participantes que se encontram em cada classificação. (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 – PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA ORGANIZADOS CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DOS QUESTIONÁRIOS *CHILD BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES* PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES E *ADULT SELF REPORT*, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

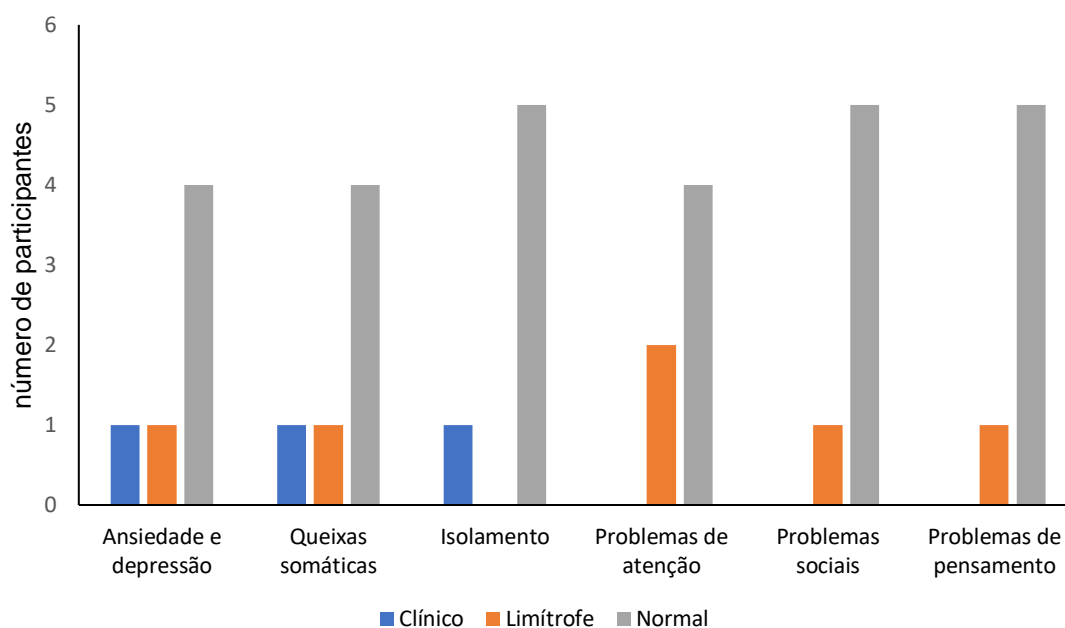
Os resultados do questionário *YSR* foram apresentados separadamente, pois foram aplicados em adolescentes cujos comportamentos também foram avaliados pela família, que respondeu ao questionário *CBCL2*. Os resultados são apresentados em valores absolutos que representam o número de participantes que se encontram em cada classificação (Gráfico 8).

No que se refere às áreas específicas avaliadas no *CBCL1*, de reação emocional e problemas de sono, 3 (33,3%) participantes encontram-se na faixa clínica ou limítrofe para reação emocional e 1 (11,1%) na faixa clínica para problemas de sono. A área de problemas sociais foi avaliada somente pelo *CBCL2* e apontou que 7 (43,7%) participantes encontram-se na faixa clínica ou limítrofe. No questionário *CBCL2*, 8 (22,8%) encontram-se na faixa clínica ou limítrofe para problemas de

pensamento. Em relação ao comportamento intrusivo, avaliado somente pelo questionário ASR, 1 (7,1%) participante encontra-se na faixa clínica.

Dezessete participantes (27,4%) tinham diagnóstico de TEA, sendo que 7 (11,3%) de gravidade leve ou moderada e 10 (16,1%) grave.

GRÁFICO 8 – ADOLESCENTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA ORGANIZADOS CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS RESULTADOS DO QUESTIONÁRIO *YOUTH SELF-REPORT*, 2015-2017



FONTE: O autor (2017)

4.2 ESTUDO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS

O estudo sobre a relação de variáveis foi feito a partir de análise estatística inferencial, com base no modelo de regressão linear múltipla. Foram selecionadas como variáveis dependentes cinco índices das Escalas Wechsler: QI total, QI do índice de compreensão verbal, QI do índice de memória operacional, QI do índice de velocidade de processamento e QI do índice de organização perceptual. Como variáveis independentes foram selecionadas inicialmente: sexo, idade, idade do diagnóstico, idade dos primeiros sintomas, número de medicações utilizadas no momento da avaliação, presença de crises epiléticas, número de lesões neurológicas, presença de túberes corticais, presença de lesão subcortical, presença de *SEGA*, escore bruto da cópia, da memória de curto prazo e da memória de longo

prazo da Figura de Rey, o escore bruto do índice de atenção geral da BPA, o escore padrão do número de erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas e a interação entre idade e idade do diagnóstico. Ressalta-se que as lesões neurológicas foram agrupadas em um número absoluto que representasse o número de tipos de lesões apresentadas por cada participante e a idade de início das crises epiléticas não foi acrescentada, pois mostrou-se coincidente com a idade dos primeiros sintomas, uma vez que na maioria dos casos o primeiro sintoma foram as crises epiléticas.

Inicialmente foi realizada uma matriz de correlação linear para avaliação de quais variáveis independentes poderiam ter efeito sobre a variável dependente. As variáveis com baixa correlação, ou seja, pouco correlacionadas com a variável dependente, não entraram no modelo de regressão linear múltipla realizado posteriormente a fim de compreender o efeito das variáveis independentes em relação às variáveis dependentes. Foi aplicado o processo de seleção de variáveis (modelagem), no qual variáveis com efeito não significativo são retiradas a cada novo modelo, buscando um bom modelo que se ajuste bem aos dados. Os resultados serão apresentados de acordo com cada variável dependente. Em todos os modelos o comportamento dos resíduos foi satisfatório, logo os pressupostos de validade para o modelo de regressão linear não foram violados em nenhum dos casos.

A primeira variável dependente avaliada foi o QI total. No primeiro modelo foram incluídas todas as variáveis independentes descritas acima e foi observado efeito não significativo da variável túberes corticais, retirada no segundo modelo. Nos modelos seguintes, foram retiradas também as variáveis: escore padrão do número de erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas, idade dos primeiros sintomas, número de medicações em uso, escore bruto da memória de curto prazo da Figura de Rey, escore bruto da memória de longo prazo da Figura de Rey, presença de *SEGA*, sexo e presença de lesão subcortical. Obteve-se então um modelo ajustado com coeficiente de determinação (R^2) de 0,74, o que indica que as variáveis mantidas no modelo explicam em 74% a variação do QI total. Confirmou-se com esse modelo o efeito negativo significativo da presença de crises epiléticas ($\beta = -26,98$; $p = 0,01$) e da idade do diagnóstico ($\beta = -0,43$; $p = 0,01$), ou seja, na presença de crises epiléticas o QI total tende a diminuir e quanto menor a idade do diagnóstico, maior o QI total. Observou-se efeito positivo significativo em relação ao escore geral da BPA ($\beta = 0,11$; $p = 0,01$), o número de lesões neurológicas ($\beta = 8,61$; $p = 0,03$) e a

interação idade*idade do diagnóstico ($\beta=0,00$; $p=0,01$). Ou seja, quanto maior o escore da BPA e o número de lesões neurológicas, maior o QI total. Considerando a idade e a idade do diagnóstico conjuntamente, quanto maior a idade, maior o QI total. Ressalta-se que a variável idade, sozinha, não demonstra um efeito significativo sobre o QI total, mas foi mantida no modelo por estar presente na interação. (Tabela 9).

TABELA 9 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA TOTAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	VALOR p
Intercepto	55,56	21,14	0,02
Presença de crises epiléticas	-26,98	10,05	0,01*
Idade	0,006	0,04	0,88
Idade do diagnóstico	-0,43	0,15	0,01*
EB Cópia Figura de Rey	0,80	0,39	0,06
EB geral BPA	0,11	0,03	0,01*
Nº de lesões neurológicas	8,61	3,61	0,03*
Idade*Idade do diagnóstico	0,00	0,00	0,01*

FONTE: O autor (2017)

NOTA: Modelo de regressão linear múltipla: $R^2=0,74$; EB = Escore Bruto

Ressalta-se que o efeito estatisticamente significativo do número de lesões neurológicas deve ser avaliado com cautela, pois são necessários indicadores mais específicos sobre as lesões para que uma relação estatisticamente significativa possa ser confirmada. Como, por exemplo, a localização das lesões, o número e mesmo o volume que um tipo de lesão específica, os túberes corticais, ocupam no cérebro.

Passando-se à segunda variável dependente, o QI do índice de compreensão verbal, no primeiro modelo foram incluídas todas as variáveis independentes descritas acima. Nos modelos posteriores foram retiradas as seguintes variáveis, por não apresentarem efeito significativo: túberes corticais, escore padrão do número de erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas, idade dos primeiros sintomas, número de medicações em uso, escore bruto da memória de curto prazo da Figura de Rey, escore bruto da memória de longo prazo da Figura de Rey, presença

de *SEGA*, presença de lesão subcortical e sexo. Ao final obteve-se um modelo ajustado com coeficiente de determinação (R^2) de 0,68. Encontrou-se efeito negativo significativo da presença de crises epiléticas ($\beta = -23,55$; $p=0,03$) e da idade do diagnóstico ($\beta = -0,43$; $p=0,01$) e efeito positivo significativo do escore bruto do índice de atenção geral da BPA ($\beta=0,08$; $p=0,04$), do número de lesões neurológicas ($\beta=7,66$; $p=0,04$) e da interação idade*idade do diagnóstico ($\beta=0,00$; $p=0,01$). Resultados semelhantes aos observados em relação ao QI total. (Tabela 10).

TABELA 10 - EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE COMPREENSÃO VERBAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	VALOR p
Intercepto	60,72	20,59	0,01
Presença de crises epiléticas	-23,55	9,79	0,03*
Idade	0,02	0,04	0,65
Idade do diagnóstico	-0,43	0,14	0,01*
EB Cópia Figura de Rey	0,68	0,38	0,09
EB geral BPA	0,08	0,03	0,04*
Nº de lesões neurológicas	7,66	3,51	0,04*
Idade*Idade do diagnóstico	0,00	0,00	0,01*

FONTE: O autor (2017)

NOTA: Modelo de regressão linear múltipla: $R^2=0,68$; EB = Escore Bruto

Quanto ao QI do índice de memória operacional, o modelo final ajustado teve coeficiente de determinação (R^2) de 0,73. Nos modelos iniciais foram retiradas as mesmas variáveis dos modelos das variáveis QI total e QI compreensão verbal, além da variável número de lesões neurológicas, que no presente modelo não demonstrou efeito significativo. Assim como nos modelos das variáveis dependentes anteriores, observou-se efeito negativo significativo da presença de crises epiléticas ($\beta = -31,25$; $p=0,00$) e da idade do diagnóstico ($\beta = -0,43$; $p=0,01$) e efeito positivo significativo do escore bruto do índice de atenção geral da BPA ($\beta=0,07$; $p=0,05$) e da interação idade*idade do diagnóstico ($\beta=0,00$; $p=0,00$). No presente modelo foi observado,

também, efeito positivo significativo da variável escore bruto da cópia da Figura de Rey ($\beta=8,82$; $p=0,04$). (Tabela 11).

TABELA 11 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE MEMÓRIA OPERACIONAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	VALOR p
Intercepto	89,70	14,69	0,00
Presença de crises epiléticas	-31,25	9,65	0,00*
Idade	-0,03	0,03	0,32
Idade do diagnóstico	-0,43	0,14	0,01*
EB Cópia Figura de Rey	0,88	0,40	0,04*
EB geral BPA	0,07	0,03	0,05*
Idade * Idade do diagnóstico	0,00	0,00	0,00*

FONTE: O autor (2017)

NOTA: Modelo de regressão linear múltipla: $R^2=0,73$; EB = Escore Bruto

Para compreensão da variável dependente QI do índice de velocidade de processamento, no modelo inicial estavam presentes todas as variáveis independentes já descritas anteriormente. Ao longo do processo de modelagem foram retiradas as seguintes variáveis: túberes corticais, escore padrão do número de erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas, presença de *SEGA*, escore bruto da memória de curto prazo da Figura de Rey, presença de lesão subcortical, interação idade*idade do diagnóstico, idade, idade de início dos sintomas, número de medicações em uso e sexo. Encontrou-se efeito negativo significativo em relação à presença de crises epiléticas ($\beta= -16,79$; $p=0,01$) e ao escore bruto da memória de curto prazo da Figura de Rey ($\beta= -0,35$; $p=0,04$), ou seja, na presença de crises epiléticas o QI de velocidade de processamento tende a ser menor e quanto menor o escore em memória de curto prazo, maior o QI de velocidade de processamento. Obteve-se efeito positivo significativo em relação ao escore bruto do índice de atenção geral da BPA ($\beta=0,21$; $p=0,00$) e ao número de lesões neurológicas ($\beta=6,03$; $p=0,01$). Apesar da idade do diagnóstico não demonstrar efeito significativo em relação ao QI de velocidade de processamento, foi mantida nesse modelo por ter

sido significativa em relação às demais variáveis dependentes avaliadas. O coeficiente de determinação (R^2) do modelo final ajustado foi de 0,84. (Tabela 12).

TABELA 12 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	VALOR p
Intercepto	34,50	9,77	0,00
Presença de crises epiléticas	-16,78	5,81	0,01*
Idade do diagnóstico	0,00	0,02	0,84
EB Cópia Figura de Rey	0,96	0,29	0,00
EB memória curto prazo Figura de Rey	-0,35	0,16	0,04
EB geral BPA	0,21	0,03	0,00*
Nº de lesões neurológicas	6,03	2,18	0,01*

FONTE: O autor (2017)

NOTA: Modelo de regressão linear múltipla: $R^2=0,84$; EB = Escore Bruto

Ressalta-se que, também em relação ao QI de compreensão verbal e velocidade de processamento, o efeito estatisticamente significativo do número de lesões neurológicas deve ser avaliado com cautela.

Em relação ao QI do índice de organização perceptual, o modelo final ajustado teve coeficiente de determinação (R^2) de 0,52, ou seja, as variáveis do modelo justificam em 52% a variação do QI de organização perceptual. Nos modelos iniciais foram retiradas as seguintes variáveis: presença de túberes corticais, escore padrão do número de erros perseverativos do teste Wisconsin de Classificação de Cartas, idade de início dos sintomas, número de medicações em uso, escore bruto da memória de curto prazo da Figura de Rey, escore bruto da memória de longo prazo da Figura de Rey, número de lesões neurológicas, escore bruto do índice de atenção geral da BPA, presença de SEGA, presença de lesões subcorticais e presença de crises epiléticas. Observou-se efeito positivo significativo do escore bruto da cópia da Figura de Rey ($\beta=0,84$; $p=0,00$) e da interação entre idade*idade do diagnóstico ($\beta=0,00$; $p=0,02$). Com isso, observa-se que quanto maior o escore na cópia da Figura

de Rey, maior o QI de organização perceptual. Diferentemente do que foi observado nos modelos das variáveis dependentes descritas anteriormente, a presença de crises epiléticas, a idade do diagnóstico, o número de lesões neurológicas e o escore de atenção geral na BPA não têm efeito significativo em relação ao QI de organização perceptual. (Tabela 13).

TABELA 13 – EFEITO DE VARIÁVEIS INDEPENDENTES EM RELAÇÃO AO QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA DO ÍNDICE DE ORGANIZAÇÃO PERCEPTUAL EM PARTICIPANTES DA AMOSTRA DE PESSOAS COM DIAGNÓSTICO DE COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA QUE RESPONDERAM À AVALIAÇÃO PADRÃO, 2015-2017

COEFICIENTES	ESTIMADO (β)	ERRO PADRÃO	VALOR p
Intercepto	90,10	11,94	0,00
Sexo	-8,55	4,51	0,07
Idade	-0,05	0,03	0,11
Idade do diagnóstico	-0,25	0,13	0,06
EB Cópia Figura de Rey	0,84	0,38	0,00*
Idade * Idade do diagnóstico	0,00	0,00	0,02*

FONTE: O autor (2017)

NOTA: Modelo de regressão linear múltipla: $R^2=0,52$; EB = Escore Bruto

5 DISCUSSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo principal traçar o perfil cognitivo de pessoas com diagnóstico de CET e, além disso, descrever características clínicas e neuropsiquiátricas e estudar relações entre variáveis. A variabilidade de faixa etária contribuiu para a compreensão de alguns aspectos qualitativos relacionados à idade, como diferenças nas respostas diante de avaliação padronizada, diferenças nos padrões de acompanhamento por profissionais de saúde e diferenças quanto ao tipo de lesões apresentadas por crianças, adolescentes e adultos. Os resultados permitiram, também, descrever as características cognitivas conforme o desempenho cognitivo global dos participantes e identificar fatores que contribuem para a grande variabilidade de perfis cognitivos nessa população. Diante desses aspectos, a presente discussão buscará compilar dados da análise descritiva e inferencial e relacioná-los à literatura, buscando ao final tecer reflexões pertinentes ao grupo estudado.

Uma porcentagem muito pequena de participantes tinha um histórico familiar da doença (11,3%) no presente estudo, dado que acompanhou a tendência de outros estudos, nos quais foi apontada a prevalência de mutações germinativas novas em detrimento da hereditariedade (SAMPSON *et al.*, 1989; OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991; DABORA *et al.*, 2001; KHARE *et al.*, 2001; DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007). Com relação a esse aspecto, levanta-se um primeiro ponto passível de ser avaliado. Clinicamente, observaram-se indicativos da possibilidade de que um número maior de participantes tenha história familiar positiva da doença. Fatos relevantes são que em três famílias um novo membro foi diagnosticado com a doença, a partir de um membro participante do estudo e, em outros dez casos, levantou-se a hipótese de um familiar acometido, a partir de características como manchas brancas na pele, crises epiléticas e problemas pulmonares, mas que não pôde ser confirmada devido ao não comparecimento à pesquisa ou óbito. Pode-se pensar, a partir desse fato, que diante de uma situação ideal de maior facilidade ao acesso a profissionais de saúde e de maior conhecimento de tais profissionais sobre a doença, a possibilidade de um maior número de diagnósticos intrafamiliares poderia acontecer.

No mesmo sentido, diante de um possível desconhecimento sobre a doença, na presente pesquisa foi encontrada importante diferença entre a média de idade dos

primeiros sintomas e a média de idade do diagnóstico, aproximadamente 18 meses, além do fato da maior parte dos participantes já ter passado por vários pontos críticos do desenvolvimento sem ter se beneficiado de intervenções preventivas, o que é confirmado pelo tempo transcorrido entre a idade de diagnóstico e a realização da presente avaliação, aproximadamente 12 anos. Especialistas de diferentes países trabalham constantemente com a ideia de uma avaliação cognitiva compreensiva e de acompanhamento, assim que o diagnóstico é feito e em momentos chave do desenvolvimento, a infância, a idade pré-escolar, o ensino fundamental, a adolescência e a fase adulta, entre 18 e 25 anos (KINGSWOOD *et al.*, 2017). Essa avaliação se faz importante, uma vez que o CET é caracterizado por diferentes manifestações neurológicas, que comumente são relacionadas a efeitos em relação ao funcionamento cognitivo. Uma das principais manifestações são as crises epiléticas. Estas começam, com muita frequência, cedo na história de vida da pessoa com CET, com crises parciais ou espasmos infantis (HUMPHREY *et al.*, 2006). Já, ao longo da evolução, observam-se mais frequentemente as crises focais (JANSEN *et al.*, 2007). No amplo estudo de Kingswood *et al.* (2017) o tipo de crise epilética mais comum foram as focais, seguidas dos espasmos infantis. Na presente pesquisa, por sua vez, as crises epiléticas mais frequentes foram os espasmos infantis (44,6%), seguidos das crises generalizadas (28,6%).

A maioria dos participantes (90,3%) apresentava epilepsia, número semelhante aos achados de Gomez (1999) e Jansen *et al.* (2007). O resultado obtido mostrou-se um pouco maior do que o descrito por Humphrey *et al.* (2014), que indicaram ocorrência em 80% dos casos, mas destaca-se que, em ambos, as porcentagens encontradas são elevadas.

As patologias cerebrais mais comumente encontradas no CET, de acordo com a literatura, são os túberes corticais, nódulos subependimários, *SEGA* (LIANG *et al.*, 2010; CURATOLO *et al.*, 2015) e tratos de migração na substância branca (HUTTENLOCHER; WOLLMANN, 1991; RICHARDSON, 1991). No presente estudo as lesões mais encontradas foram os nódulos subependimários (100,0%), seguidos dos túberes corticais (77,4%) e das linhas de migração (52,4%), resultados que vão de encontro à tendência apontada em outras pesquisas. Entretanto, observa-se que a porcentagem dos casos em que foram encontrados os túberes corticais foi menor do que o apontado pela literatura (90%) (NORTHROP; KRUEGER, 2013). Alguns autores indicaram essas lesões como as mais comuns no CET (QIN *et al.*, 2010; CURATOLO

et al., 2015) e outros apontaram os nódulos subependimários como mais comuns, ocorrendo em 95% dos pacientes (HARRISON *et al.*, 1999), dado que condiz com o que foi encontrado no presente estudo.

No tocante às lesões de pele, obteve-se maior frequência de ocorrência na amostra da presente pesquisa em relação aos angiofibromas faciais e às máculas hipomelanóticas (83,9% e 96,8%), do que é apontado por estudos anteriores, que mostraram que os angiofibromas estavam presentes em cerca de 75% das pessoas com CET e as máculas hipomelanóticas em até 90% (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). O fibroma ungueal foi identificado em porcentagem menor do que o que foi descrito na literatura (30,6%), que apontou ocorrência em torno de 47% (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991). As placas de Shagreen e a placa cefálica fibrosa (41,9% e 27,4%), por sua vez, foram encontradas em porcentagens próximas ao descrito em outras pesquisas (42% e 26%) (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991).

Já em relação às lesões renais foi observado, na presente pesquisa, menor frequência de angiomiolipomas e cistos renais (44,0% e 20,0%) em comparação ao que é descrito na literatura, onde foi apontada a ocorrência de angiomiolipomas em aproximadamente 80% das pessoas com CET e de cistos renais em 50% (CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). O mesmo foi observado em relação aos rabdomiomas cardíacos (35,4%), em outros estudos foi apontada a ocorrência dessas lesões em aproximadamente 60% a 70% dos casos (CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008; KINGSWOOD *et al.*, 2014). Os hamartomas de retina, presentes em cerca de 30% a 50% das pessoas com CET (ROWLEY; O'CALLAGHAN; OSBORNE, 2001; CURATOLO; BOMBARDIERI; JOZWIAK, 2008; ARONOW *et al.*, 2012), estavam presentes em 19,4% da amostra do presente estudo e a acromia de retina, comumente encontrada em 39% dos casos, foi observada em apenas 2,7% da amostra (ROWLEY; O'CALLAGHAN; OSBORNE, 2001).

Talvez pelo fato de algumas lesões serem mais frequentes na infância, enquanto outras são mais frequentes na vida adulta (CURATOLO *et al.*, 2015), observou-se variação na frequência de acompanhamentos realizados. De modo geral, foram obtidas taxas de acompanhamento mais baixas do que o esperado. A isso pode estar associada à falta de informação por parte dos familiares em relação à possibilidade de agravamento de lesões renais e neurológicas e desenvolvimento de lesões pulmonares, buscando atendimento somente quando já se tornaram complicadores para a saúde das pessoas com diagnóstico de CET.

Metade dos participantes apresentaram desempenho cognitivo global compatível com a DI. A amostra seguiu, assim, a distribuição bimodal apontada por alguns autores (LYCKOWSKI *et al.*, 2007; DE VRIES; HUNT; BOLTON, 2007) e a prevalência de DI entre 40% e 70% indicada por outros (OSBORNE; FRYER; WEBB, 1991; WEBB; FRYER; OSBORNE, 1996; CURATOLO; MOAVERO; DE VRIES, 2015). Kingswood *et al.* (2017), por sua vez, não observaram evidência clara da distribuição bimodal da inteligência. Por outro lado, há o grupo de pessoas avaliadas com desempenho intelectual normal, que constituem de 50% a 70% das pessoas com CET (PRATHER; DE VRIES, 2004; DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009), assim como observado na presente pesquisa.

No tocante aos domínios específicos de compreensão verbal, organização perceptual, memória operacional e velocidade de processamento da informação, obtidos a partir da avaliação padrão com as Escalas Wechsler, observaram-se poucas diferenças entre as médias de cada um. No entanto, destaca-se que, em todos os índices há mais de um desvio-padrão de diferença em relação à média, o que indica que houve grande variação dos valores, podendo esse fator ser decorrente das diferenças entre as faixas de idade. Quanto a isso, observou-se que a avaliação padrão foi respondida por um número menor de crianças do que de adultos. Na literatura específica sobre CET, alguns autores (HUNT, 1998; PRATHER; DE VRIES, 2004) falam sobre a estabilidade do desenvolvimento cognitivo com o passar dos anos, mas talvez se possa encontrar em Luria (1981) uma hipótese para tal observação. O autor descreve que, enquanto na criança pequena uma lesão cortical em área responsável por uma atividade mental elementar possivelmente acarretará no desenvolvimento imperfeito de estruturas superiores relacionadas a essa atividade elementar, no adulto, uma lesão em áreas mais inferiores não é mais tão importante como era nos estágios iniciais de desenvolvimento, pois sistemas complexos se formam e passam a exercer influência decisiva sobre a organização de formas simples de atividade. Este aspecto trazido por Luria (1981) pode contribuir para uma melhor compreensão das nuances de desenvolvimento em crianças, adolescentes e adultos com CET.

Apesar da pouca diferença entre as médias dos índices das Escalas Wechsler, foi possível identificar uma tendência a melhores resultados nos índices de organização perceptual e velocidade de processamento da informação, nesta amostra. Ridler *et al.* (2006) demonstraram que um grupo de pessoas com CET

apresentou menor prejuízo nos testes de inibição, velocidade de processamento e habilidades visuoespaciais. Em contrapartida, De Vries, Gardiner e Bolton (2009) encontraram baixo desempenho em medidas de velocidade de processamento e Jeste *et al.* (2013) apontaram para um declínio específico no QI não verbal no grupo com CET, descrevendo que podem ser decorrentes de déficits na recepção visual e na função motora fina, prejudicando o desenvolvimento da comunicação não verbal. Esse aspecto parece encontrar respaldo no resultado obtido no presente estudo em relação ao efeito significativo da percepção visual, avaliada pela cópia do Teste da Figura de Rey, na organização perceptual, indicando uma real importância da recepção da informação visual, para a posterior execução. Benton e Tranel (1993) apontam que a presença das funções visuoperceptivas são a condição básica para os comportamentos construtivos, o que corrobora a hipótese levantada a partir do resultado obtido no presente estudo. O fato, porém, da organização perceptual ter sido um dos domínios com melhor desempenho em todo o grupo estudado, leva à discussão sobre quando pode ser observado o declínio apontado por Jeste *et al.* (2013), sobre como se dá o efeito da percepção visual em relação a esse aspecto e sobre como o desempenho prejudicado em testes verbais, como semelhanças e vocabulário, pode evidenciar a influência da baixa resposta a estímulos verbais sobre o desenvolvimento das áreas não verbais.

Nesse mesmo sentido, observa-se que, a maior porcentagem de classificações inferior e baixos escores, foram obtidos nos subtestes das Escalas Wechsler de aritmética, sequência de números e letras, semelhanças e vocabulário. Todos envolvem estímulos verbais, a aprendizagem e os dois últimos têm o objetivo de avaliar a memória operacional. Dados semelhantes são encontrados em Hunt (1998) e Prather e De Vries (2004) que apontam, respectivamente, para alterações importantes ao longo do desenvolvimento, na fala e na comunicação e para a ocorrência de dificuldades de aprendizagem no CET. A disciplina acadêmica em que os participantes mais frequentemente relataram dificuldades foi a matemática, o que condiz com os resultados obtidos no subteste de aritmética e no índice de memória operacional. Esses aspectos, assim como as contradições encontradas na literatura, indicam um importante caminho de compreensão sobre o aprendizado verbal e não verbal em pessoas com diagnóstico de CET. A baixa escolaridade apresentada pelos participantes da presente pesquisa demonstra que mais atenção deve ser dada à forma de aprender dessa população, bem como a compreender qual seria a causa e

qual seria a consequência. Talvez as dificuldades cognitivas possam resultar em dificuldade em acompanhar o conteúdo e conseqüentemente no abandono escolar. Ou, por outro lado, o ensino inadequado a esse grupo, até mesmo com a inserção em escolas especiais quando não seria necessário, e conseqüente restrição à estimulação e aprendizado, contribui para que as dificuldades cognitivas se intensifiquem.

As alterações nos processos de memória foram observadas, também, a partir da avaliação com o Teste da Figura de Rey que, além da percepção visual, avalia a memória visual de curto e longo prazo. Apesar destas variáveis não apresentarem efeito estatístico significativo em relação aos índices avaliados, a partir da análise descritiva dos dados observam-se resultados significativamente abaixo do esperado em ambas as atividades, assim como o observado no índice de memória operacional, no qual os participantes apresentaram a menor média de desempenho, quando comparado com os demais domínios. Clinicamente, esse resultado vai de encontro com o relato dos familiares e participantes de dificuldades marcantes de memória e condiz com o que é descrito por Ridler *et al.* (2006), sobre as pessoas com CET apresentarem prejuízos significativos em relação a todos os testes de memória de longo prazo, memória de trabalho verbal e memória de trabalho espacial. Nesse mesmo sentido, os resultados do RAVLT apontam para uma possível alteração em relação à curva de aprendizagem, uma vez que as médias e medianas variam muito pouco a cada etapa e observa-se baixa recordação a curto e longo prazo.

De acordo com a BPA, em termos descritivos, observou-se que a maior frequência de classificação inferior à média, apresentada pelos participantes, foi em relação à atenção concentrada, ao passo que De Vries, Gardiner e Bolton (2009) encontraram maiores alterações em atenção dividida. De Vries e Watson (2008) mostraram que crianças e adolescentes com CET apresentam habilidades atencionais mais baixas, encontrando resultados que sugerem “assinatura da atenção” associada ao CET e que apontam para a compreensão de que as mutações interferem na mielinização e na conectividade da matéria branca, contribuindo para o fenótipo atencional comprometido (DE VRIES; GARDINER; BOLTON, 2009). Confirmando o importante papel da atenção no perfil cognitivo de pessoas com CET, observou-se efeito positivo estatisticamente significativo do escore de atenção geral em relação a todas as variáveis dependentes avaliadas, com exceção do QI do índice de organização perceptual, apontando que, quanto melhor o resultado em atenção geral,

melhor o desempenho cognitivo global e em compreensão verbal, memória operacional e velocidade de processamento da informação. Lezak, Howieson e Loring (2004) classificam as funções atencionais como variáveis da atividade mental e entendem que elas mantêm a atividade das funções cognitivas, o que reforça sua importância.

De acordo com Coutinho, Mattos e Abreu (2010), a memória é a principal função cognitiva relacionada com a atenção e que dela depende. Para Lezak, Howieson e Loring (2004) a memória é central para todas as funções cognitivas e para o comportamento humano. Desse modo, a atenção tem papel fundamental no cotidiano (COUTINHO; MATTOS; ABREU, 2010), ao mesmo tempo que a memória é essencial para evitar o isolamento do contato com o mundo (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Com isso, observa-se importante relação destas duas funções cognitivas, levando a pensar na possibilidade de que os déficits de atenção e memória estejam relacionados no CET em níveis superiores ao observado em outros grupos, de modo a contribuir até mesmo para o aspecto social e de funcionalidade.

Evidenciou-se, a partir do baixo escore no teste Wisconsin de Classificação de Cartas, alterações na função de flexibilidade cognitiva. O número de categorias completadas foi pequeno, mesmo para os participantes com desempenho intelectual na média ou acima. A flexibilidade cognitiva, como parte das funções executivas, contribui para que a pessoa se envolva em comportamentos complexos, independentes, intencionais e autodirigidos (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004). Chama-se à atenção, novamente, para a observação clínica das pessoas avaliadas, uma vez que demonstram dificuldades na organização, planejamento e autorregulação de suas ações e no estabelecimento de metas. Características observadas a partir de dados como, dificuldades em permanecer em um emprego ou em finalizar um curso superior, no caso de adultos e de dificuldades na flexibilidade para fazer tarefas, persistência em comportamentos inadequados e dificuldades na organização de suas coisas, no caso das crianças. Alterações em relação às habilidades sociais e a alta frequência de participantes com dificuldades em fazer amigos, também parecem estar relacionadas a estes aspectos.

De Vries e Watson (2008) ressaltaram a observação de déficits neuropsicológicos na atenção e funções executivas, mesmo quando suas habilidades intelectuais globais estão dentro dos limites normais e mesmo quando eles não apresentam critérios diagnósticos para distúrbios do desenvolvimento como TDAH,

informação essa que corrobora o resultado obtido no presente estudo. Este aspecto, associado às dificuldades de memória observadas, indicam para alterações no lobo frontal, a nível de terceira unidade funcional (LURIA, 1981), o que vai de encontro com estudos que mostram essa região como a mais afetada pelas lesões neurológicas (CLARKE; COOK. OSBORNE, 1996; SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995). Relação semelhante foi descrita por Prather e De Vries (2004).

As crises epiléticas são uma das manifestações neurológicas no CET associadas a prejuízos no desenvolvimento cognitivo, mas um pequeno grupo (27,5%), de acordo com Osborne, Fryer e Webb (1991), que têm histórico de epilepsia, apresentam inteligência normal. Essa porcentagem difere do observado na presente pesquisa, em que 44,6% dos 56 participantes que apresentaram histórico de crise epilética, demonstraram inteligência preservada, destaque para dois participantes que mostraram desempenho acima da média. No presente estudo, a presença de crises epiléticas teve um efeito negativo e estatisticamente significativo em relação ao desempenho cognitivo global (QI total), à compreensão verbal e à memória operacional, apontando para influência em relação ao desenvolvimento cognitivo, na medida em que, na sua presença, o escore tende a diminuir. Esse resultado vai de encontro com o que é apontado por alguns autores quanto à presença de epilepsia (HUNT, 1993; SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995; WEBB *et al.*, 1996; HUMPHREY *et al.*, 2004; O'CALLAGHAN *et al.*, 2004; JANSEN *et al.*, 2007; VAN EEGHEN *et al.*, 2012a; OVERWATER *et al.*, 2017). Para reforçar esse achado Overwater *et al.* (2017) descrevem que há um aumento de 1,2 pontos no índice de inteligência, a cada mês que a criança com CET ainda não desenvolveu a epilepsia. Seu estudo concentrou-se em crianças até 24 meses de vida. Por outro lado, Raznahan *et al.* (2007) não encontraram associação estatisticamente significativa entre a epilepsia e o QI. Os resultados do presente estudo, somado ao de estudos anteriores, reforça a importância do controle, o mais breve possível, das crises epiléticas. Sendo assim, o tempo para controle das crises epiléticas é um importante fator a ser estudado em estudos posteriores, principalmente nos casos de pessoas com CET com histórico de epilepsia e inteligência preservada.

Chama-se a atenção para a presença de crises epiléticas não ter efeito significativo em relação à organização perceptual. É possível que uma maior compreensão acerca das lesões possa contribuir para o entendimento das diferenças entre a influência das crises epiléticas nos aspectos cognitivos, como apontado por

alguns estudos que indicam como fatores comumente associados ao QI a presença de túberes nos lobos frontal e temporal (RAZNAHAN *et al.*, 2007), proporção túber/cérebro (JANSEN *et al.*, 2007), o número total de túberes (RAZNAHAN *et al.*, 2007; SHEPHERD; HOUSER; GOMEZ, 1995; LYCKOWSKI *et al.*, 2007) e presença de túberes bilaterais (ZAROFF *et al.*, 2005; KASSIRI *et al.*, 2011).

Mais especificamente, Jansen *et al.* (2007) abordaram os espasmos infantis como importante fator de influência na cognição, sugerindo que o funcionamento cognitivo normal é muito improvável em pacientes com início precoce de crises epiléticas e espasmos infantis. Overwater *et al.* (2017) também encontraram menores valores de inteligência equivalente em crianças com esse tipo de crise epilética. No presente estudo a maior parte dos participantes com diagnóstico de Síndrome de West não respondeu à avaliação padrão, confirmando o que foi descrito por tais autores.

O grupo de participantes com diagnóstico de Síndrome de West que respondeu à avaliação padrão (n=10) mostrou desempenho, nos índices das Escalas Wechsler, que se aproxima aos demais participantes, exceto no que se refere à velocidade de processamento da informação. Não foram encontradas pesquisas que avaliassem os índices de forma específica, mas algumas hipóteses relacionadas à alteração na velocidade de processamento da informação puderam ser levantadas, como uma possível consequência das medicações utilizadas ou mesmo consequência no processo de transmissão da informação a nível neuronal. Jambaqué *et al.* (2000) ressaltam que após os espasmos infantis serem controlados com tratamento medicamentoso, os pacientes demonstram uma clara melhora cognitiva e de comportamento, o que reforça a importância de diagnóstico e intervenção precoces.

A idade do diagnóstico também mostrou ter efeito negativo e significativo em relação ao desempenho cognitivo global (QI total), à compreensão verbal e à memória operacional, de modo que quanto mais precoce o diagnóstico, melhor o resultado nesses índices, apontando, novamente para a importância de um diagnóstico cada vez mais cedo. Tanto o efeito da variável idade do diagnóstico, quanto da presença de crises epiléticas é confirmado por Van Eeghen *et al.* (2012a), quando apontam que a associação entre variáveis da epilepsia e resultados do desenvolvimento sugerem que quanto mais cedo o diagnóstico e o tratamento da epilepsia, mais facilmente pode-se prevenir os efeitos encefalopáticos e melhorar os resultados do desenvolvimento em pessoas com diagnóstico de CET.

Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre a idade de início das crises epiléticas, aqui avaliada como idade de início dos sintomas, e o QI, assim como apontado por Raznahan *et al.* (2007) e Ridler *et al.* (2006). Por outro lado, diferentes autores encontraram correlação estatisticamente significativa entre a cognição e a idade da primeira crise epilética (KACZOROWSKA *et al.*, 2001; ZAROFF *et al.*, 2005; JANSEN *et al.*, 2007; HARRISON *et al.*, 2009; VAN EEGHEN *et al.*, 2012a; OVERWATER *et al.*, 2017). Na presente pesquisa não foi encontrado, também, efeito significativo do sexo em relação a aspectos do desenvolvimento cognitivo, quando avaliados de maneira individual, mesmo resultado obtido por Zaroff *et al.* (2005) e O'Callaghan *et al.* (2004). De Vries, Hunt e Bolton (2007) não encontraram diferença entre qualquer variável clínica e o sexo.

De Vries e Watson (2008) chamam a atenção para a possibilidade de algumas crianças com diagnóstico de CET, com inteligência normal e sem crises epiléticas, apresentarem déficit neuropsicológico atencional “silencioso”, uma vez que os pais podem não estar sensíveis a essas dificuldades. Esse aspecto pode ser observado na presente pesquisa a partir das respostas aos questionários *CBCL*. Nestes, somente dez famílias indicaram sinais limítrofes ou clínicos em relação à dificuldade de atenção, resultado não compatível com os dados observados na avaliação padrão. O mesmo foi identificado em relação a outros aspectos avaliados por esse questionário, como comportamentos agressivos, isolamento e depressão. O número de familiares e participantes que indicaram algum sinal clínico ou limítrofe foi significativamente menor do que o clinicamente observado. Muitos participantes mostraram indicativos de isolamento, sintomas depressivos, comportamentos agressivos e dificuldades de atenção, que puderam ser observados durante a avaliação e pelo próprio relato de familiares e de alguns participantes. O mesmo é descrito na literatura, na qual é colocado que problemas de comportamento na população com CET, independentemente de diagnóstico psiquiátrico, incluem mais comumente sintomas que envolvem a alteração do afeto ou atenção, como agressividade, explosões, birras, excesso de atividade, impulsividade e distração (PRATHER; DE VRIES, 2004).

Sobre a diferença entre a observação clínica e as respostas aos questionários, pode-se levantar a hipótese de que o instrumento foi pouco sensível. Além disso, em muitos casos, os familiares demonstraram satisfação em ver o participante com um bom desenvolvimento, se comparado ao prognóstico obtido no

momento do diagnóstico, como por exemplo, que o familiar não iria andar ou falar. Talvez esse aspecto contribua para uma visão atual, do familiar ou participante com CET, que minimiza as dificuldades.

Lund *et al.* (2012) indicaram que há o crescimento de desordens psiquiátricas ao longo dos anos na população com CET. Devido à diferença entre as respostas obtidas nos questionários e a avaliação clínica, esse aspecto não pôde ser avaliado no presente estudo. Mas, baseado na clínica, faz-se o alerta para a necessidade de avaliação e tratamento mais efetivos nessa área, uma vez que as pessoas com diagnóstico de CET são mais vulneráveis à ansiedade e à distúrbios relacionados ao estresse e relatam constantemente sinais destes quadros, além da depressão (DE VRIES *et al.*, 2005).

Em relação ao TEA, na presente pesquisa, dezessete participantes (27,4%) receberam esse diagnóstico, o que condiz com o que é apontado na literatura em relação à frequência do diagnóstico de TEA estar entre 17% e 60% dos casos (SMALLEY *et al.*, 1992; HUNT; SHEPHERD, 1993; GILLBERG; GILLBERG; AHLSEN, 1994; BOLTON *et al.*, 2002). Resultado próximo ao do presente estudo foi observado por Kingswood *et al.* (2017), em que 20,7% dos participantes tinham diagnóstico de TEA. Já no estudo de Van Eeghen *et al.* (2012a), foi observada porcentagem maior de participantes com diagnóstico de TEA (41%). Ressalta-se que todos os participantes com TEA encontram-se no grupo com DI, o que é corroborado pela descrição de De Vries, Hunt e Bolton (2007) de que crianças com DI são significativamente mais propensos a ter TEA, déficit de atenção e dificuldades relacionadas à linguagem.

Em estudos futuros é importante que se busque compreender melhor a relação entre a memória e a atenção no grupo com CET. Indica-se, além disso, que análises aprofundadas sejam realizadas com as variáveis que demonstraram indicativos sobre ter efeitos significativos em relação a aspectos do desenvolvimento cognitivo.

Em termos emocionais e comportamentais indica-se que sejam utilizados instrumentos a serem preenchidos a partir da observação do clínico ou mesmo testes projetivos para uma melhor avaliação destes aspectos. Ressalta-se a importância de que estudos posteriores envolvam a avaliação de bebês e de um número maior de crianças, inclusive com a utilização de instrumentos mais sensíveis à avaliação dessa faixa etária. Indica-se que, a primeira avaliação seja acerca do diagnóstico ou não de

deficiência intelectual, a partir da combinação de instrumentos para avaliação funcional e instrumento para avaliação cognitiva, privilegiando instrumento breve de avaliação do desempenho cognitivo global. Em um segundo momento, recomenda-se o uso de materiais voltados à avaliação da atenção, memória visual e verbal de curto e longo prazo e percepção visual. Principalmente utilizando instrumentos específicos para avaliação da memória operacional visual. Além disso, aponta-se a necessidade de que essa avaliação seja combinada à avaliação de outros profissionais como: fonoaudiólogo, para compreensão dos processos de linguagem, atenção e memória auditiva, além dos processos de leitura e escrita; musicoterapeuta, uma vez que a maior parte dos participantes demonstrou grande interesse pela música, sendo esse um importante instrumento em um processo futuro de reabilitação; e psicopedagogia, para avaliação mais específica acerca dos processos de aprendizagem, principalmente da matemática.

Nos ambientes acadêmicos e profissionais, recomenda-se que sejam utilizados recursos visuais e práticos que facilitem o aprendizado da pessoa com diagnóstico de CET. Principalmente no ambiente escolar, indica-se que o tempo de concentração exigido seja menor, com a solicitação de objetivos menores dentro de atividades longas. Além disso, estratégias que facilitem a organização das atividades diárias, como uso de agenda, quadros para organização de horários e listas, bem como a estimulação de brincadeiras em grupo desde crianças, são indicadas.

O presente estudo teve como limitações a avaliação pouco detalhada dos exames de neuroimagem e o pequeno número de resultados dos exames genéticos, que impediram a avaliação de variáveis como localização das lesões e os tipos de mutação. A variação no número de participantes que responderam a cada instrumento e os instrumentos utilizados para a avaliação das crianças, também foram limitações do estudo. Como pontos fortes, a presente pesquisa apresentou o número significativo de participantes na amostra, a análise descritiva e inferencial apurada dos dados e a obtenção de resultados importantes, que poderá contribuir para a construção de novas políticas públicas voltadas a essa população, bem como para a possibilidade de intervenções precoces.

Olhando-se para todo o panorama de discussões aqui abordadas, destaca-se a importância de que um acompanhamento real das pessoas com diagnóstico de CET seja feito. Além das alterações cognitivas, comportamentais e clínicas, o impacto na vida cotidiana pode ser muito grande. Torna-se então essencial a conscientização

sobre a doença, tanto na população geral quanto junto aos especialistas. É importante que a partir das avaliações realizadas com as pessoas com CET, possam ser elaborados programas de intervenção voltados para essa população.

6 CONCLUSÃO

1) Características clínicas

Poucos casos avaliados no presente estudo, eram acompanhados de história familiar positiva confirmada para a doença. Observou-se significativa diferença entre a idade de início dos sintomas e a idade de diagnóstico, na maioria dos casos, apontando para indicativos de diagnóstico tardio, em muitos participantes. A ocorrência de epilepsia foi observada em número semelhante ao descrito na literatura, sendo as crises epiléticas o principal sintoma que levou ao diagnóstico de CET e os espasmos infantis o tipo de crise mais frequente.

O perfil de lesões neurológicas segue a ocorrência apontada na literatura, com túberes corticais, nódulos subependimários e linhas de migração sendo os mais frequentes. Foram observadas taxas de acompanhamento médico e multidisciplinar abaixo do que se espera, principalmente entre os adolescentes e adultos.

2) Perfil neuropsicológico

A amostra seguiu a distribuição bimodal de inteligência, apontada pela literatura. O desempenho em compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de processamento da informação e memória operacional evidenciou significativa variação em relação à média. A amplitude da faixa etária justificaria essa variação, ao mesmo tempo que foram observadas diferenças no potencial de resposta à avaliação padrão, entre crianças e adultos.

Observou-se tendência a melhores habilidades em relação à velocidade de processamento da informação e à organização perceptual. A primeira atrelada à não presença de crises epiléticas e ao bom desempenho em atenção e a segunda atrelada à percepção visual.

Identificou-se prejuízos em atenção concentrada, memória de curto prazo auditiva e visual, memória de longo prazo auditiva e visual e flexibilidade de raciocínio, que indicam para possíveis alterações no lobo frontal, a nível de terceira unidade funcional. Esse perfil contribui para dificuldades em habilidades de vida diária, acadêmicas e socialização.

Obteve-se porcentagem maior do que o indicado em estudos anteriores, de pessoas com inteligência preservada, mas que tinham histórico de crises epiléticas.

3) Desempenho cognitivo no diagnóstico simultâneo de CET e Síndrome de West

A maior parcela de participantes com diagnóstico de CET e Síndrome de West apresentou desempenho cognitivo global compatível com a DI. Mas um número significativo de participantes não seguiu esse padrão, apresentando resultados próximos ao dos demais participantes no que se refere ao QI total, compreensão verbal, organização perceptual e memória operacional. Uma melhor compreensão deve ser buscada em relação à velocidade de processamento da informação desses participantes, que se mostrou abaixo do desempenho apresentado pelos demais.

4) Características neuropsiquiátricas

Chama-se a atenção para o baixo relato, nos questionários de avaliação, dos familiares e participantes, indicando a necessidade de formas diferentes de avaliação, não só dos aspectos neuropsiquiátricos, mas também de aspectos emocionais e comportamentais. O diagnóstico de TEA esteve presente em porcentagem semelhante à descrita na literatura, mostrando-se clinicamente relacionado à DI.

5) Relação entre variáveis

A análise estatística mostrou que a ocorrência de crises epiléticas e uma maior idade do diagnóstico contribuem para menores resultados em relação aos domínios de desenvolvimento cognitivo. Isso aponta para a importância do diagnóstico precoce, principalmente voltado à prevenção em relação às crises epiléticas ou ao seu controle rápido. Além disso, quanto melhor o desempenho em atenção geral, melhor o desempenho no QI total, compreensão verbal, memória operacional e velocidade de processamento da informação, confirmando o importante papel da atenção no desenvolvimento cognitivo. Quando abordada, especificamente a área de organização perceptual, a percepção visual mostra efeito positivo.

REFERÊNCIAS

- ACHENBACH, T. M.; RESCORLA, L. A. **Manual for the ASEBA school-age forms & profiles**. University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families, 2001.
- ALLEN, J. B. Psychosocial factors in differential diagnosis. In: RICKER, J. H. **Differential diagnosis in adult neuropsychological assessment**. Nova York: Springer Publishing Company, 2004, p. 1-26.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Tradução de: NASCIMENTO, M. I. C. *et al.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Título original: Diagnostic and statistical manual of mental disorders.
- ANITA, N. D.; CECIL, D. H.; MUSTAFA, S. Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 23, n. 3, p. 268-273, 2008.
- ARONOW, M. E. *et al.* Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings. **American Academy of Ophthalmology**, v. 119, n. 9, p. 1917-1923, 2012.
- BADDELEY, A. Working memory. In: BADDELEY, A.; EYSENCK, M. W.; ANDERSON, M.C. **Memory**. Londres: Book Now Ltd, 2015, p. 99-148.
- BENTON, A.; TRANEL, D. Visuoperceptual, visuospatial and visuoconstrutive disorders. In: HEILMAN, K. M.; VALENSTEIN, E. **Clinical neuropsychology**. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- BLACK, M. E. *et al.* Hepatic manifestations of tuberous sclerosis complex: a genotypic and phenotypic analysis. **Clinical Genetics**, v. 82, p. 552-557, 2012.
- BOLTON, P. F.; GRIFFITHS, P. D. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. **The Lancet**, v. 349, p. 392-395, 1997.
- BOLTON, P. F. *et al.* Neuroepileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. **Brain**, v. 125, p. 1247-1255, 2002.
- BORONAT, S. *et al.* Stressor-related disorders in tuberous sclerosis. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. 1-7, 2013.
- CHANG, Y. J.; CHOU, P. C. Prognostic factors for mental retardation in patients with tuberous sclerosis complex. **Acta Neurologica Taiwanica**, v. 13, n. 1, p. 10-13, 2004.
- CIASCA, S. M. Distúrbios de aprendizagem: processos de avaliação e intervenção. In: OHLWEILER, L.; RIESGO, R. S.; ROTTA, N. T. **Reabilitação neuropsicológica: da teoria à prática**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006, p. 35-44.

CLARKE, A.; COOK, P.; OSBORNE, J. P. Cranial computed tomographic findings in tuberous sclerosis are not affected by sex. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 38, p. 139-44, 1996.

COHEN, J. *et al.* Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences. Londres: Lawrence Erlbaum Associates, 2003, p.181-182.

COSENZA, R. M.; FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L. F. A evolução das ideias sobre a relação entre cérebro, comportamento e cognição. In: FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L. F.; CAMARGO, C. H. P.; COSENZA, R. M. **Neuropsicologia: teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 15-19.

COUTINHO, G.; MATTOS, P.; ABREU, N. Atenção. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. (Orgs). **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2010, p. 86-93.

CRINO, P. B.; NATHANSON, K. L.; HENSKE, E. P. The tuberous sclerosis complex. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 1345-1356, 2006.

CUNHA, R. K. *et al.* **Adaptação e padronização brasileira Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.

CURATOLO, P. *et al.* Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 615, p. 8-16, 1991.

CURATOLO, P.; BOMBARDIERI, R.; JOZWIAK, S. Tuberous sclerosis. **Lancet**, v. 372, p. 657-668, 2008.

CURATOLO, P. *et al.* Genotype/Phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 22, p. 259-273, 2015.

CURATOLO, P.; MOAVERO, R.; DE VRIES, P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. **Lancet**, v. 14, p. 733-745, 2015.

DABORA, S. L. *et al.* Mutation analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. **The American Journal of Human Genetics**, v. 68, p. 64-80, 2001.

DE VRIES, P. *et al.* Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 14, p. 183-190, 2005.

DE VRIES, P.; HUNT, A.; BOLTON, P. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC) – a postal survey of UK families. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 16, p. 16-24, 2007.

DE VRIES, P. J.; WATSON, P. Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): rethinking the pathways to the endstate. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 52, n. 4, p. 348-357, 2008.

DE VRIES, P. J.; GARDINER J.; BOLTON, P. F. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). **The American Journal of Human Genetics Part A**, v. 149A, p. 387–395, 2009.

DE VRIES, P. *et al.* Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. **Pediatric Neurology**, v. 52, p. 25-35, 2015.

DE WAELE, L.; LAGAE, L.; MEKAHLI, D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. **Pediatric Nephrology**, v. 14, p. 3027-3029, 2014.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Reviews Psychology**, v 64, p. 135-168, 2013.

EHNINGER, D. *et al.* Reversal of learning deficits in a *Tsc2*^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis. **Nature Medicine**, v. 14, n. 8, p. 843-848, 2008.

ELUVATHINGAL, T. J. *et al.* Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex: neurobehavioral and neuroimaging correlates. **Journal of Child Neurology**, v. 21, n. 10, p. 846-851, 2006.

FERREIRA, S. *et al.* Esclerose tuberosa com envolvimento pulmonar. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 16, n. 2, p. 339-344, 2010.

GILLBERG, I. C.; GILLBERG, C.; AHLSEN, G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 36, p. 50-56, 1994.

GIOLO, S. R. **Análise de Regressão**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2003.

GOMEZ, M. R. **Tuberous Sclerosis**. 3rd ed. Nova York: Oxford University Press, 1999.

GOODMAN, M. *et al.* Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 12, p. 85-90, 1997.

HARRISON, J. *et al.* F. Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. **American Journal of Medical Genetics**, v. 88, n. 6, p. 642–646, 1999.

HAUCK FILHO, N.; ZANON, C. Questões básicas sobre mensuração. Em: HUTZ, C. S.; BANDEIRA, D. R.; TRENTINI, C. M. **Psicometria**. Porto Alegre: Artmed, 2015, p. 23-44.

HENSKE, E. P.; McCORMACK, F. X. Lymphangiomyomatosis — A wolf in sheep's clothing. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, p. 3807-3816, 2012.

HUMPHREY, A. *et al.* A prospective longitudinal study of early cognitive development in tuberous sclerosis — a clinic based study. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 13, p. 159-165, 2004.

HUMPHREY, A. *et al.* Autistic regression associated with seizure onset in an infant with tuberous sclerosis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 48, p. 609-611, 2006.

HUMPHREY, A. *et al.* Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. **Epilepsia**, v. 55, n. 1, p. 108-116, 2014.

HUNT, A.; SHEPHERD, C. A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 23, p. 329-339, 1993.

HUNT, A. Development, behavior and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 37, p. 41-51, 1993.

_____. A comparison of the abilities, health and behavior of 23 people with Tuberous Sclerosis and age 5 and as adults. **Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities**, v. 11, n. 3, p. 227-238, 1998.

HUTTENLOCHER, P. R.; WOLLMANN, R. L. Cellular neuropathology of tuberous sclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 615, p. 140–148, 1991.

JAMBAQUÉ, I. *et al.* Mental and behavioral outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. **Epilepsy Research**, v. 38, p. 151-160, 2000.

JANSEN, F. F. *et al.* Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: the dutch experience. **Seizure**, v. 16, p. 445-453, 2007.

JAY, V. *et al.* Cerebellar pathology in tuberous sclerosis. **Ultrastructural Pathology**, v. 22, p. 331–339, 1998.

JESTE, S. S. *et al.* Atypical face processing in children with tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 28, p. 1569-1576, 2013.

JONES, K.; BOYD, J.; GO, C. Adrenocorticotrophic hormone versus prednisolone in the treatment of infantile spasms post vigabatrin failure. **Journal of Child Neurology**, v. 30, n. 5, p. 595-600, 2014.

KACZOROWSKA, M. *et al.* Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. **Epilepsia**, v. 52, n. 1, p. 22-27, 2011.

KASSIRI, J. *et al.* Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. **Pediatric Neurology**, v. 44, n. 5, p. 328-332, 2011.

KHARE, L. *et al.* A novel missense mutation in the GTPase activating protein homology region of TSC2 in two large families with tuberous sclerosis complex [letter]. **Journal of Medical Genetics**, v. 38, p. 347-349, 2001.

KINGSWOOD, J. C. *et al.* TOSCA – the first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 182, p. 2-9, 2014.

KINGSWOOD, J. C. *et al.* Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 2, p. 2-13, 2017.

KRUEGER, D. A. *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 63, p. 1801-1811, 2011.

KRUEGER, D. A.; NORTHRUP, H. N. Tuberous sclerosis complex surveillance and mangement: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric Neurology**, v. 49, p. 255 - 265, 2013.

LECLEZIO, L. *et al.* Pilot validation of the tuberous sclerosis – associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) Checklist. **Pediatric Neurology**, v. 52, p. 16-24, 2015.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W. **Neuropsychological assessment**. New York: Oxford University Press, 2004.

LIANG, S. *et al.* Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: emphasis on surgical candidate and neuropsychology. **Epilepsia**, v. 51, n. 11, p. 2316-2321, 2010.

LUCK, S. J.; MANGUN, G. R. Attention: introduction. In: GAZZANIGA, M. S. **The cognitive neurosciences**. Londres: MIT Press, 2009, p. 185-188.

LUND, C. *et al.* PRIME: a program to reduce the treatment gap for mental disorders in five low – and middle - income countries. **PLOS Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1-6, 2012.

LURIA, A. R. **Fundamento de Neuropsicologia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1981.

LYCZKOWSKI, D. A. *et al.* Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 27, n. 12, p. 1348-1355, 2017.

MADER-JOQUIM, M. J. O neuropsicólogo e seu paciente: introdução aos princípios da avaliação neuropsicológica. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2010, p. 46-57.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: normas para uma população brasileira. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 36, n. 3, p. 79-83, 2000. Resumo.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Neuropsicologia das funções executivas. In: FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L. F.; CAMARGO, C. H. P.; COSENZA, R. M. **Neuropsicologia: teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 187-206.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT). In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre, Artmed, 2010, p. 337-343.

MIOTTO, E. C. Avaliação neuropsicológica e funções cognitivas. In: MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S de.; SCAFF, M. **Neuropsicologia Clínica**. São Paulo: Roca, 2015, p. 3-33.

MIYAKE, A. *et al.* The Unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. **Cognitive Psychology**, v. 41, p. 49-100, 2000.

MELO, J. F. V.; WINCKLER, M. I. B. Aprendizagem e epilepsia. In: OHLWEILER, L.; RIESGO, R. S.; ROTTA, N. T. **Transtornos da Aprendizagem**: abordagem neurobiológica e multidisciplinar. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006, p. 397-408.

MONTEIRO, T. *et al.* Tuberous sclerosis: clinical characteristics and their relationship to genotype/phenotype. **Anales de Pediatría**, v. 81, n. 5, p. 289-296, 2014.

MORGAN, J. E.; WOLFORT, F. The early history of tuberous sclerosis. **Archives of Dermatology**, v. 115, n. 11, p. 1317-1319, 1979.

MUZYKEWICZ, D. A. *et al.* Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. **Epilepsy & Behavior**, v. 11, p. 506-513, 2007.

NORTHRUP, H.; KRUEGER, D. A. International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. **Pediatric Neurology**, v. 49, p. 243-254, 2013.

O'CALLAGHAN, F. J. *et al.* Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. **Lancet**, v. 351, n. 9114, p. 1490, 1998.

O'CALLAGHAN, F. J. K. *et al.* The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. **Archives Disease Child**, v. 89, p. 530-533, 2004.

OLIVEIRA, M. S.; RIGONI, M. S. **Figuras Complexas de Rey**: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2010.

ORLOVA, K. A.; CRINO, P. B. The tuberous sclerosis complex. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1184, p. 87–105, 2010.

OSBORNE, J. P.; FRYER, A.; WEBB, D. Epidemiology of tuberous sclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 615, p. 125-127, 1991.

OVERWATER, I. E. *et al.* Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. **Journal of Neurology**, v. 264, p. 161-167, 2017.

PACICO, J. C. Normas. In: HUTZ, C. S.; BANDEIRA, D. R.; TRENTINI, C. M. **Psicometria**. Porto Alegre: Artmed, 2015, p. 45-54.

PASQUALI, L. **Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação**. Petrópolis: Editora Vozes, 2016.

PEREIRA, A.; RIESGO, R. S.; WAGNER, M. B. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p. 487-494.

PRATHER, P.; DE VRIES, P. J. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. **Journal of Child Neurology**, v. 19, p. 666–674, 2004.

QIN, W. *et al.* Analysis of TSC cortical tubers by deep sequencing of TSC1, TSC2 and KRAS demonstrates that small second-hit mutations in these genes are rare events. **Brain Pathology**, v. 20, p. 1096-1105, 2010.

RANDELL, E. *et al.* The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON): study protocol for randomised controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 398, p. 1-10, 2016.

RAZNAHAN, A. *et al.* Biological markers of intellectual disability in tuberous sclerosis. **Psychological Medicine**, v. 37, p. 1293-1304, 2007.

RICHARDSON, E. J. Pathology of tuberous sclerosis: neuropathologic aspects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 615, p. 128–139, 1991.

RIDLER, K. *et al.* Widespread anatomical abnormalities of grey and white matter structure in tuberous sclerosis. **Psychological Medicine**, v. 31, p. 1437–1446, 2001.

RIDLER, K. *et al.* Neuroanatomical correlates of memory deficits in tuberous sclerosis complex. **Cerebral Cortex Advance Access**, volume não informado, p. 2-11, 2006.

ROACH, E. S. *et al.* Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. **Journal of Child Neurology**, v. 14, n. 6, p. 401-407, 1999.

ROACH, E. S.; WHITTERMORE, V. H. Diagnosis, screening and clinical care of individuals with tuberous sclerosis complex. **Tuberous Sclerosis Alliance**, p. 3-38, 2011.

RODRIGUES, D. A.; GOMES, C. M.; COSTA, I. M. Tuberous sclerosis complex. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 2, p. 184-96, 2012.

ROWLEY, S. A.; O'CALLAGHAN, F. J.; OSBORNE, J. P. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 85, p. 420-423, 2001.

RUEDA, F. J. M. **Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção (BPA)**. São Paulo: Editora Vetor, 2013.

SAMPAIO, L. P. de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 10, p. 842-848, 2016.

SAMPSON, J. *et al.* Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. **Journal of Medical Genetics**, v. 26, p. 28-31, 1989.

SANCAK, O. *et al.* Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. **European Journal of Human Genetics**, v. 13, p. 731-741, 2005.

SHEPHERD, C. W.; HOUSER, W. O.; GOMEZ, M. R. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. **American Journal of Neuroradiology**, v. 16, p. 149-155, 1995.

SMALLEY, S. L.; ASARNOW, R. L.; SPENCE, M. A. Autism and genetics: a decade of research. **Archives of General Psychiatry**, v. 45, p. 958-961, 1988.

SMALLEY, S. L. *et al.* Autism and tuberous sclerosis. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 22, p. 339-355, 1992.

SOHLBERG, M. M.; MATEER, C. A. **Reabilitação cognitiva**: uma abordagem neuropsicológica integrada. São Paulo: Santos editora, 2015.

SPARROW, S. S.; BALLA, D. A.; CICCHETTI, D. V. **The Vineland Adaptive Behavior Scales Manual**. Circle Pines: American Guidance Services, 1984.

SQUIRE, L.R. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v.4, n.3, p.232-243, 1992.

TELLEGEN, P. J. *et al.* **Manual teste não-verbal de inteligência SON-R 2^{1/2}-7 [a]**. São Paulo: Hogrefe, 2015.

TIERNEY, K. M. *et al.* Neuropsychological attention skills and related behaviors in adults with tuberous sclerosis complex. **Behavior Genetics**, v. 41, p. 437-444, 2011.

TSAI, P.; SAHIN, M. Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex. **Current Opinion in Neurology**, v. 24, n. 2, p. 106–113, 2011.

VAN EEGHEN, A. M. *et al.* Cognitive and adaptative development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. **Epilepsy & Behavior**, v. 23, p. 10-15, 2012a.

VAN EEGHEN, A. M. *et al.* Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. **European Journal of Human Gene tics**, v. 20, p. 510-515, 2012b.

VAN TASSEL, P.; CURE, J. K.; HOLDEN, K. R. Cystlike white matter lesions in tuberous sclerosis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 18, p. 1367–1373, 1997.

VERHOEF, S. *et al.* High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. **The American Journal of Human Genetics**, v. 64, p. 1632–1637, 1999.

WEBB, D. W.; OSBORNE, J. P. New research in tuberous sclerosis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 304, p. 1647-1648, 1992.

WEBB, D. W.; FRYER, A. E.; OSBORNE, J. P. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 38, p. 146-155, 1996.

WECHSLER, D. **WISC IV**: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2013.

WECHSLER, D. **WAIS III**: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WIENECKE, R.; KONIG, A.; DECLUE, J. E. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis - 2 product. Tuberin possesses specific Rap1 GAP activity. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 27, p. 16409-16414, 1995.

WILLIAMSON, D. A.; BOLTON, P. Brief report: atypical autism and tuberous sclerosis in a sibling pair. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 25, p. 435-42, 1995.

YAN, X.; SU, X. G. **Linear regression analysis**: teory and computing. Londres: World Scientific, 2009.

ZAROFF, C. M. *et al.* Developmental outcome of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. **Epileptic Disorders**, v. 7, n. 4, p. 321-326, 2005.

ZUCCOLO, P. F.; RZEZAK, P.; GÓIS, J. de O. Praxia e visuoconstrução. In: MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. **Avaliação neuropsicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2010, p. 114-122.

**APÊNDICE I – CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO
(PACIENTES DO CHC/UFPR)**



Senhor (a).

O Hospital de Clínicas está realizando atendimento a pacientes com Esclerose Tuberosa, em caráter de pesquisa, visando melhor atendimento e encaminhamento dos pacientes. Caso tenha interesse em participar, pedimos que entre contato com um dos endereços de email ou telefones abaixo.

Colocamo-nos à disposição para qualquer dúvida ou esclarecimento.

Dr Sérgio Antonio Antoniuk – antoniuk@uol.com.br

Laís F. M. Cardozo – laismasulk@gmail.com – **(41) 8852-5363**

Endereço Centro de Neuropediatria (CENEP/HC) – Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória, Curitiba-PR

Curitiba, ____ de _____ de 20____.

Prof Dr Sérgio A. Antoniuk
Neuropediatra – CRM 6753
Coordenador do Cenep/HC

Laís F. M. Cardozo
Psicóloga
CRP 08/17226

APÊNDICE II – ENTREVISTA DE ANAMNESE NEUROPSICOLÓGICA**ENTREVISTA DE ANAMNESE**
Pesquisa Esclerose Tuberosa - Neuropsicologia**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Encaminhado por: _____

Número de prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Sexo: () F () M Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Bairro: _____

Telefones para contato: () _____

() _____

Email: _____

Instituição de ensino: _____

Ano escolar: _____

Nome da professora/pedagoga: _____

Entrevista respondida por: _____

HISTÓRICO DA ESCLEROSE TUBEROSA

Primeiros sintomas: _____

Histórico de investigação médica: _____

Idade do diagnóstico: _____

Crises epiléticas: () Sim () Não

Histórico de crises epiléticas: _____

Sd de West: () Sim () Não

Cirurgias: () Sim () Não

Quadros comorbidos já diagnosticados? () Sim () Não

Medicamentos que já utilizou (explicar porque parou cada um): _____

Medicamentos que está utilizando: _____

Realiza acompanhamentos? () Neurologia () Cardiologia () Nefrologia () Urologia
() Psiquiatria () Pneumologia () Neurocirurgia () Dermatologia () Odontologia
() Oftalmologia () Psicologia () Fonoaudiologia () Terapia ocupacional
() Fisioterapia () Psicopedagogia () Outros _____

Queixas atuais: _____

Histórico familiar positivo para CET ou manchas brancas no corpo? _____

Observações: _____

GESTAÇÃO E CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

Tempo de gestação (em semanas): _____

Como foi o pré-natal? _____

Tipo de parto: () Cesárea () Normal

Procedimentos auxiliares ao nascimento? _____

Peso (em gramas): _____

Altura: _____ cm

Per. Cefálico: _____ cm

Ápgar: 1º min: _____

5º min: _____

DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

Sorriu: _____ sentou: _____

Engatinhou: _____ Ficou em pé: _____

Andou: _____ Quando e quais foram as primeiras palavras: _____

Fraldas de dia: _____ Fraldas de noite: _____

OBSERVAÇÕES: _____

DADOS FAMILIARES

Heredograma:

Nome do pai: _____

Idade: _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____

Nome da mãe: _____

Idade: _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____

DESEMPENHO ESCOLAR

Idade de início da escola: _____

Desempenho em cada série (colocar nomes das escolas em que estudou)

Educação Infantil:

Maternal I: _____

Maternal II: _____

Pré I: _____

Pré II: _____

Pré III: _____

1º ano: _____

Ens. Fundamental I:

2º ano: _____

3º ano: _____

4º ano: _____

5º ano: _____

Ens. Fundamental II:

6º ano: _____

7º ano: _____

8º ano: _____

9º ano: _____

Ensino Médio:

1º ano: _____

2º ano: _____

3º ano: _____

Ensino Superior: _____

Pós-graduação: _____

Histórico de reprovação? () Sim () Não

Ano(s) escolar(es) que reprovou: _____

Frequenta reforço escolar ou sala de recursos? () Sim () Não

Observações:

SOCIALIZAÇÃO

Tem amigos? Quantos?

O que gosta de fazer com eles?

APÊNDICE III – CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO (SERVIÇOS EXTERNOS)



Aos profissionais de saúde e educação.

O centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da UFPR (CENEP/HC-UFPR) possui atendimento especializado para pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa, a partir do qual são desenvolvidos estudos, em parceria com outros centros de pesquisa, para uma melhor compreensão da doença.

Atualmente, está sendo desenvolvida a pesquisa “Caracterização neuropsicológica de pacientes com Complexo de Esclerose Túberosa”, da pesquisadora Laís Cardozo, sob orientação do Prof. Dr Sérgio Antoniuk.

Com isso, convidamos a todos os pacientes/alunos de 4 a 30 anos, atendidos em diferentes serviços de saúde do estado do Paraná e Santa Catarina, a participarem do estudo. Os participantes passarão por uma avaliação neuropsicológica e coleta de sangue, a ser enviado para São Paulo, para estudo genético. Ambos atendimentos são gratuitos e serão realizados em um só dia no Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas, em Curitiba/PR. O estudo genético está sendo feito em parceria com a Universidade de São Paulo, sob responsabilidade da Prof Dra Luciana Haddad.

Após o término dos atendimentos, será elaborado um relatório com os resultados da avaliação neuropsicológica a ser entregue para família e escola (quando o paciente frequentar o sistema de ensino) em devolutiva agendada para uma data posterior à avaliação.

Caso tenha pacientes/alunos com diagnóstico clínico de Complexo de Esclerose Túberosa, pedimos que entre contato com um dos endereços de email ou telefones abaixo. Os contatos também podem ser passados para os pacientes para que agendem seu horário de atendimento.

Colocamo-nos à disposição para qualquer dúvida ou esclarecimento.

Contatos para indicação dos pacientes e agendamento das consultas:

Dr Sérgio Antonio Antoniuk – antoniuk@uol.com.br

Laís F. M. Cardozo – laismasulk@gmail.com – **(41) 8852-5363**

Endereço Centro de Neuropediatria (CENEP/HC) – Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória, Curitiba-PR

Curitiba, ____ de _____ de 20____.

Prof Dr Sérgio A. Antoniuk
Neuropediatra – CRM 6753
Coordenador do Cenep/HC

Laís F. M. Cardozo
Psicóloga
CRP 08/17226

APÊNDICE IV – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



11) TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Laís Faria Masulk Cardozo pesquisadora da Universidade Federal do Paraná, estou convidando seu (sua) filho (a) portador do Complexo de Esclerose Tuberosa, a participar de um estudo intitulado "Caracterização neuropsicológica de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa". Esta pesquisa ajudará a compreender melhor as dificuldades dos pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa, permitindo um atendimento e acompanhamento com mais qualidade.

O objetivo desta pesquisa é avaliar as dificuldades e facilidades de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa, em relação às funções cognitivas, como memória, atenção, planejamento, organização, entre outros.

Caso seu (sua) filho (a) participe da pesquisa, será necessário que ele (a) realize uma avaliação com testes e atividades. Além disso, será necessário que você preencha questionários sobre seu (sua) filho (a) e que responda a algumas perguntas sobre a história de vida dele (a).

Para tanto você e seu (sua) filho (a) deverão comparecer ao Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP-HC) para que ele (a) faça os testes e atividades e para que você responda às perguntas e questionários. Todos os procedimentos serão feitos em um só dia, com duração aproximada de cinco horas, com intervalo de uma hora para o almoço, quando necessário.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: você pode se sentir desconfortável ou inibido ao responder a algumas perguntas da entrevista ou dos questionários (por exemplo, sobre problemas de comportamento ou sobre a vida escolar) ou seu (sua) filho (a) pode se sentir desconfortável durante a realização dos testes e atividades, como quando tiver dificuldade em fazer algum exercício.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: melhor entendimento das dificuldades e facilidades de seu (sua) filho (a) e melhor compreensão do perfil cognitivo de pacientes com diagnóstico de Complexo de Esclerose Tuberosa, para que então sejam feitos acompanhamentos e tratamentos com mais qualidade. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Assinatura:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____



A pesquisadora Laís Cardozo, psicóloga, responsável por este estudo poderá ser contatada (CENEP - Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória. Terça-feira das 13h às 17h e sexta-feira das 7h às 18h. Email: laismasulk@gmail.com. Telefones para contato: (41) 8852-5363 ou (41) 3204-2100 (CENEP)) para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A participação de seu (sua) filho (a) neste estudo é voluntária e se você não quiser mais que ele (a) faça parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (Prof. Dr Sérgio Antonio Antoniuk (orientador) e Prof. Dra Ana Paula Almeida de Pereira (co-orientadora)). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade e a identidade de seu (sua) filho (a) sejam preservadas e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela participação de seu(sua) filho (a) no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome e o nome de seu (sua) filho (a), e sim um código.

Rubricas:
Participante da Pesquisa e /ou responsável legal -

Pesquisador responsável ou quem aplicou o



Eu _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei que meu (minha) filho (a) participe. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu (minha) filho (filha) a qualquer momento sem justificar minha decisão.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do responsável legal)

Curitiba, _____ de _____ de _____.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Curitiba, _____ de _____ de _____.

APÊNDICE V – TERMO DE ASSENTIMENTO



12) TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Caracterização neuropsicológica de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa

Investigador: Laís Faria Masulk Cardozo

Local da Pesquisa: Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP/HC)

Endereço: Rua Floriano Essenfelder, 81, Alto da Glória

O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado **TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao Participante: o que é uma pesquisa?

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de avaliar as dificuldades e facilidades de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa, em relação às funções cognitivas, como memória, atenção, planejamento, organização, entre outros.

Para que fazer a pesquisa? Como será feita? Quais os benefícios esperados com a pesquisa?

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (Prof. Dr Sérgio Antonio Antoniuk (orientador) e Prof. Dra Ana Paula Almeida de Pereira (co-orientadora)). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a **confidencialidade**.

Assinatura:

Participante da Pesquisa e /ou responsável
Ingl: _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou a



Os benefícios esperados com essa pesquisa são: melhor entendimento de suas dificuldades e facilidades e melhor compreensão do perfil cognitivo de pacientes com diagnóstico de Complexo de Esclerose Tuberosa, para que então sejam feitos acompanhamentos e tratamentos com mais qualidade. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa?

Caso você aceite participar, será necessário que você faça uma avaliação com testes e atividades. Para tanto você e um responsável deverão comparecer ao Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (GENEP-HC) em um só dia por, aproximadamente, cinco horas, com intervalo de uma hora para o almoço, quando necessário. Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: você pode se sentir desconfortável ou inibido durante a realização dos testes e atividades, como quando tiver dificuldade em fazer algum exercício.

A sua participação é voluntária. Caso você opte por não participar não terá nenhum prejuízo no seu atendimento e/ou tratamento.

Contato para dúvidas

Se você ou os responsáveis por você tiver(em) dúvidas com relação ao estudo, direitos do participante, ou no caso de riscos relacionados ao estudo, você deve contatar o(a) Investigador(a) do estudo Lais Faria Masulk Cardozo, (41) 3204-2100 e (41) 8852-5363. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um participante da pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone: 3360-1041. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Rubricas:
Participante na Pesquisa e/ou responsável legal _____
Investigador responsável ou quem aplicou o _____



Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

NOME DO ADOLESCENTE	ASSINATURA	DATA
---------------------	------------	------

NOME DO INVESTIGADOR	ASSINATURA	DATA
----------------------	------------	------

ANEXO I - ENTREVISTA DE ANAMNESE MÉDICA**Ficha de atendimento – Projeto Esclerose Tuberosa**

(Desenvolvida por: Richartz, M., 2015)

ID: _____

NOME: _____ DATA: _____

IDADE: _____ REG: _____

TELEFONE: _____ DN: _____

ENDEREÇO: _____

NOME DOS PAIS: _____

QP: _____

HMA:

Idade de início dos sintomas: _____ Idade do diagnóstico: _____

Sintomas iniciais: _____

HMP:

- Doenças: _____

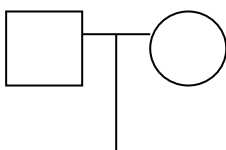
- Internações _____

- Medicamentos em uso: _____

HMF:

- HISTORIA POSITIVA PARA E.T. (grau de parentesco e idade): _____

- HISTÓRIA POSITIVA PARA DOENÇA NEUROLÓGICA: _____

- HEREDOGRAMA:**Antecedentes gestacionais e obstétricos**

Tipo de parto: _____ Idade gestacional: _____

Intercorrências: _____

Apgar: _____

DNPM (idade):

Sustentou cabeça: _____ Sentou sem apoio: _____

Sentou com apoio: _____ Engatinhou: _____

Ficou de pé: _____ Andou: _____

Primeiras palavras com significado: _____

Controle de esfíncteres: _____

CHV (PROFISSÃO E ESCOLARIDADE DOS PAIS):

Mãe

Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

Pai:

Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

ESCOLARIDADE DO PACIENTE:

☐ REGULAR: série: _____ ☐ ESPECIAL ☐ REGULAR EM TURMA ESPECIAL

☐ NÃO ESTUDA _____

TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM: _____

REVISÃO DE SISTEMAS/ CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO:**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS**

Exames (com data):

TC/RM _____

EEG _____

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS E ODONTOLÓGICAS**Exames/ consulta com especialista (com data):** _____

- ☐ ANGIOFIBROMA FACIAL n_____ ☐ PLACA CEFÁLICA FIBROSA n_____
- ☐ MÁCULAS HIPOMELANÓTICAS n_____ ☐ LESÃO DO TIPO “CONFETE”
- ☐ FIBROMA UNGUEAL n_____ ☐ SHAGREEN PATCH
- ☐ FIBROMA INTRAORAL n_____ ☐ ALTERAÇÕES NO ESMALTE DENTÁRIO n_____
- ☐ OUTROS
-
-
-
-

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS**Exames/ consulta com especialista (com data):** _____

- ☐ HAMARTOMA RETINA ☐ ACROMIA/ HIPOPIGMENTAÇÃO DE RETINA
- ☐ OUTROS
-
-
-

ALTERAÇÃO CARDÍACA**Exames/ consulta com especialista (com data):** _____

☐ RABDOMIOMA ☐ OUTROS _____

ALTERAÇÃO RENAL

Exames/consulta com especialista (com data):

☐ ANGIOMIOLIPOMAS ☐ CISTOS
☐ OUTROS _____

ALTERAÇÃO PULMONAR



Exames/ consulta com especialista (com data):

☐ LINFANGIOLEIOMIOMATOSE ☐ OUTROS _____

OUTRAS ALTERAÇÕES

OBSERVAÇÕES DO EXAME

ANEXO II – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

 CEP/HCUFPR	HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR	 Plataforma Brasil
---	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM COMPLEXO DE ESCLEROSE TUBEROSA

Pesquisador: Laís Faria Masulk Cardoso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45059915.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.159.537

Data da Relatoria: 22/06/2015

Apresentação do Projeto:
 Estudo retrospectivo, na primeira etapa, a partir da revisão dos prontuários. E estudo de acompanhamento longitudinal, prospectivo, nas etapas posteriores.

Objetivo da Pesquisa:
Objetivo Primário:
 Avaliar o perfil neuropsicológico de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa (CET).
Objetivo Secundário:
 1. Caracterizar os aspectos comportamentais de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa avaliados e acompanhados no Hospital de Clínicas; 2. Caracterizar os aspectos emocionais de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa avaliados e acompanhados no Hospital de Clínicas; 3. Comparar aspectos neuropsicológicos, comportamentais e emocionais de pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa avaliados e acompanhados no Hospital de Clínicas e pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa avaliados e acompanhados em serviços externos ao Hospital de Clínicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
 Segundo a pesquisadora, esta pesquisa não apresenta riscos para o participante, mas em alguns momentos, o paciente pode entrar em contato com dificuldades em solucionar as atividades.

Endereço: Rua Gal. Cândido, 181
Bairro: Alto da Glória
UF: PR **Município:** CURITIBA **CEP:** 80.080-900
Telefone: (41) 3360-1041 **Fax:** (41) 3360-1041 **E-mail:** cep@hcufr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.129.537

propostas, no entanto caso haja algum desconforto a pesquisadora, por ser psicóloga, poderá realizar atendimento específico para o caso. Além disso, a vontade do paciente e do responsável será respeitada.

Benefícios:

Os participantes não receberão nenhum benefício financeiro. Ao final do atendimento, será realizada com os responsáveis e os pacientes uma devolutiva sobre os resultados da avaliação neuropsicológica, bem como será entregue relatório com os resultados e conclusões por escrito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A população desta pesquisa será constituída por pacientes com diagnóstico de CET, de ambos os sexos, entre 4 e 30 anos, avaliados e acompanhados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HCUFPR) e procedentes de serviços externos ao Hospital de Clínicas. Estima-se amostra de 30 pacientes em cada grupo. 2. Procedimentos: 1º) Revisão sistemática da literatura nos seguintes bancos de dados; 2º) Levantamento do registro de pacientes com diagnóstico de CET avaliados e acompanhados no Hospital de Clínicas. Em seguida, será feito contato com os pacientes e/ou responsáveis, com convite para participação na pesquisa; 3º) Levantamento de pacientes com diagnóstico de CET avaliados e acompanhados em serviços externos ao Hospital de Clínicas, através de anúncios em meios de comunicação, como jornais e revistas, as quais possam divulgar a pesquisa e informar à população sobre a possibilidade de participar do processo; 4º) Análise retrospectiva dos prontuários; 5º) Avaliação Neuropsicológica dos participantes da pesquisa. Após conclusão da avaliação, será elaborado relatório com descrição dos resultados a ser entregue para a família.

Pelo CET configurar-se por uma gama de psicopatologias e déficits cognitivos (Hamson et al, 1999; Bolton et al, 2002; Humphrey et al, 2004; De Vries et al, 2005), torna-se necessário, na maioria dos casos, uso de variadas terapias medicamentosas, comportamentais e cognitivas (Roach et al, 1999). Para melhor compreensão das consequências do CET é indicada a realização de uma avaliação dos aspectos cognitivos, comportamentais e emocionais no período do diagnóstico e após este período, em todos os pacientes (Roach et al, 1999; Krueger & Norrtrup, 2013; Monteiro et al, 2014). Diretrizes clínicas foram definidas para uma correta avaliação das capacidades cognitivas e problemas de comportamento, de forma que foi estabelecida como recomendação, uma avaliação global, principalmente de habilidades neuropsicológicas, como atenção, funções executivas e memória.

Tamanho da Amostra no Brasil: 60

Endereço: Rua Gul. Carneiro, 181
Bairro: Alta da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: osp@hcufrp.br

Página 05 de 05



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.103.037

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos documentos apresentados adequadamente, pendências respondidas adequadamente.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas pela pesquisadora

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentadas a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Cel. Carneiro, 161
Bairro: Alto da Glória CEP: 81.060-400
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3380-1041 Fax: (41)3380-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



CEMACQUEPR

Continuação do Parecer: 1.139.537

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



CURITIBA, 27 de Julho de 2015

Assinado por:
Renato Tambora Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Cândido, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hcufr.br

Página 04 de 04